



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

GUSTAVO RÊGO COELHO

FATORES ASSOCIADOS COM DIMINUIÇÃO DA SOBREVIDA

EM 555 TRANSPLANTES DE FÍGADO REALIZADOS

NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FORTALEZA

2013

GUSTAVO RÊGO COÊLHO

FATORES ASSOCIADOS COM DIMINUIÇÃO DA SOBREVIDA

EM 555 TRANSPLANTES DE FÍGADO REALIZADOS

NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

C616f Coêlho, Gustavo Rêgo.
Fatores associados com diminuição da sobrevida em 555 transplantes de fígado realizados na Universidade Federal do Ceará/ Gustavo Rêgo Coêlho. – 2013.
174 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2013.
Orientação: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia

1. Transplante de Fígado. 2. Sobrevida. 3. Fatores de Risco. I.Título.

CDD 617.5562

GUSTAVO RÊGO COÊLHO

**FATORES ASSOCIADOS COM DIMINUIÇÃO DA SOBREVIDA
EM 555 TRANSPLANTES DE FÍGADO REALIZADOS
NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia.

Aprovada em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia (UFC)

Prof. Dr. José Milton de Castro Lima (UFC)

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (UFC)

Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima (UFMG)

Prof. Dr. Eduardo Antunes da Fonseca (Hospital AC Camargo)

Ao meu cunhado Karsyo, sempre torcendo pela nossa felicidade. Exemplo de perseverança e determinação.

Ao meu pai Clovis e a minha saudosa mãe Yolanda, por me criarem com muito amor e responsabilidade.

A minha amada esposa Kersya, pelo amor, dedicação e companheirismo, indispensável para a minha vida.

Aos meus filhos, Pedro Otávio e Henrique, por me trazerem alegria sempre.

Aos meus irmãos e cunhados, Zélia e Gonçalves, Clovinho e Renata, pelo estímulo a realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. PAULO ROBERTO LEITÃO DE VASCONCELOS, professor titular Departamento de Cirurgia e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pela incansável dedicação à Pós-Graduação dessa instituição.

Ao Prof. Dr. JOSÉ HUYGENS PARENTE GARCIA, professor titular do Departamento de Cirurgia, chefe do Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio, meu orientador, exemplo de dedicação ao trabalho, caráter e determinação profissional.

Aos CIRURGIÕES, CLÍNICOS, PEDIATRAS, ANESTESISTAS e membros da EQUIPE MULTIDISCIPLINAR, FUNCIONÁRIOS, RESIDENTES e INTERNOS do Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela constante dedicação ao serviço, proporcionando esses resultados.

Ao Prof. JOSÉ TELMO VALENÇA JUNIOR professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará, responsável por todas as análises histopatológicas desse estudo.

Ao Prof. LAMARTINE DAVID, professor do Departamento de Estatística e Matemática Aplicada da Universidade Federal do Ceará, pelo o auxílio estatístico desse trabalho.

Ao acadêmico de medicina da Universidade Federal do Ceará, CAYO GOIS e ao residente em Transplantes BARTOLOMEU NETO, pela importante participação neste trabalho e espírito científico.

Às Secretárias da Pós-Graduação de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pela ajuda e boa convivência: MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA MARIA GOMES FONTENELE.

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ por propiciar minha formação como cirurgião e pesquisador.

“Olho por olho... e o
mundo acabará cego”.

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: O transplante de fígado é a única opção terapêutica para pacientes com hepatopatia crônica em fase terminal e falência hepática aguda grave. **Objetivo:** Avaliar os fatores que possam estar associados a diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente. **Métodos:** Foram analisados todos os transplantes de fígado realizados no HUWC/UFC no período de 18 de maio de 2002 a 28 de maio de 2011. Neste período foram realizados 555 transplantes em 527 pacientes. Foram analisados fatores de risco para a sobrevivência do enxerto e do paciente relacionados com as características dos doadores e dos receptores. **Resultados:** A média de idade dos doadores foi de 34,75 anos e a maioria era do sexo masculino (68%). A principal causa de óbito dos doadores foi o TCE (60%). Quinhentos e trinta e três (96%) doadores tinham esteatose menor que 30%. Quinze (2,7%) pacientes apresentaram esteatose entre 30 e 60%. Somente sete (1,3%) pacientes tinham esteatose maior que 60%. Os pacientes submetidos ao transplante de fígado tinham média de idade de 47,35 anos. A média do tempo de isquemia fria (TIF) foi de 350 minutos e o tempo de isquemia quente (TIQ) foi de 41 minutos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73%) sendo 54,5% *Child B* e 38% *Child C*. O escore MELD calculado apresentou média de 18,55. A prevalência do CHC foi de 16% e a necessidade de hemodiálise nos primeiros trinta dias de pós-operatório foi de 10,1%. A taxa de retransplante foi de 5,1%. A sobrevida global do enxerto foi de 72%, 64%, 60% e 56% e do paciente de 74%, 68%, 64% e 60%, em 1, 3, 5 e 10 anos. **Conclusões:** O TIF superior a 600 minutos diminuiu a sobrevida do enxerto na análise univariada ($p < 0,05^*$). Receptores com hepatite fulminante tiveram menor sobrevida prolongada na análise univariada ($p < 0,05^*$). A esteatose hepática superior a 30% e a necessidade de hemodiálise no pós-transplante diminuíram a sobrevida do enxerto e do paciente nas análises uni e multivariada ($p < 0,05^*$).

Palavras-chave: Transplante de Fígado. Sobrevida. Fatores de Risco.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is the only therapeutic option for patients with end-stage liver disease and acute liver failure. **Aim:** To evaluate the factors that might be associated with decreased graft and patient survival. **Methods:** All liver transplants performed in the HUWC/FUC from May 18th, 2002 to May 28th, 2011, were analyzed. In this period 555 transplants were performed in 527 patients. Risk factors for graft and patient survival related to characteristics of donors and recipients were analyzed. **Results:** The mean age of the donors was 34.75 years and the majority were male (68%). The leading cause of death among donors was traumatic brain injury (TBI) (60%). Five hundred and thirty-three (96%) donors had less than 30% steatosis. Fifteen (2.7%) patients had steatosis between 30 and 60%. Only seven (1.3%) patients had steatosis greater than 60%. Patients undergoing liver transplantation had a mean age of 47.35 years. The mean cold ischemia time (CIT) was 350 minutes and warm ischemia time (WIT) was 41 minutes. Most patients were male (73%) and 54.5% Child B and Child C. 38% The calculated MELD score had a mean of 18.55. The prevalence of HCC was 16% and the need for dialysis in the first thirty days after surgery was 10.1%. The retransplant rate was 5.1%. The overall graft survival was 72%, 64%, 60% and 56% and patient survival was 74%, 68%, 64% and 60% at 1, 3, 5 and 10 years. **Conclusions:** The CIT greater than 600 minutes decreased graft survival in univariate analysis ($p < 0.05$ *). Recipients with fulminant hepatitis had lower survival in univariate analysis ($p < 0,05$ *). Hepatic steatosis greater than 30% and the need for dialysis after transplantation decreased graft and patient survival in univariate and multivariate analysis ($p < 0.05$ *).

Key words: Liver Transplantation; Survival; Risk Factors.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1. Pintura em óleo do Mestre de Los Balbaes retratando o milagre de São Cosme e Damião em 1495.....	21
Figura 2. Esquema ilustrativo do tempo de isquemia.....	34
Figura 3. Dissecção de vasos retroperitoneais.....	38
Figura 4. Canulação da aorta.....	39
Figura 5. Resfriamento dos órgãos abdominais.....	39
Figura 6. Anastomose arterial e coledocociana.....	42
Gráfico 1. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando a idade do doador em < 60 anos versus ≥ 60 anos ($p > 0,05$).....	48
Gráfico 2. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando a idade do doador em < 65 anos. versus ≥ 65 anos ($p > 0,05$).....	49
Gráfico 3. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando a idade do doador em < 70 anos versus ≥ 70 anos ($p > 0,05$).....	49
Gráfico 4. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando a idade do doador em < 60 anos versus ≥ 60 anos ($p > 0,05$).....	51
Gráfico 5. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando a idade do doador em < 65 anos versus ≥ 65 anos ($p > 0,05$).....	52
Gráfico 6. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando a idade do doador em < 70 anos versus ≥ 70 anos ($p > 0,05$).....	52
Gráfico 7. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando a causa do óbito do doador: TCE x AVC x Outras Causas ($p > 0,05$).....	53
Gráfico 8 . Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando a causa do óbito do doador: TCE x AVC x Outras Causas ($p > 0,05$).....	54
Gráfico 9. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando o sódio sérico do doador em , 170mg/dl) ($p > 0,05$).....	55
Gráfico 10. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando o sódio sérico do doador em , 170mg/dl) ($p > 0,05$).....	56
Gráfico 11. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando AST do doador em < 150UI/L versus ≥ 150 UI/L. ($p > 0,05$).....	58

Gráfico 12. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando AST do doador em < 500UI/L versus ≥ 500 UI/L. ($p > 0,05$).....	59
Gráfico 13. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando ALT do doador em < 150UI/L versus ≥ 150 UI/L. ($p > 0,05$).....	59
Gráfico 14. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando ALT do doador em < 500UI/L versus ≥ 500 UI/L. ($p > 0,05$).....	60
Gráfico 15. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando AST do doador em < 150UI/L versus ≥ 150 UI/L. ($p > 0,05$).....	62
Gráfico 16. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando AST do doador em < 500UI/L versus ≥ 500 UI/L. ($p > 0,05$).....	62
Gráfico 17. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando ALT do doador em < 150UI/L versus ≥ 150 UI/L. ($p > 0,05$).....	63
Gráfico 18. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando ALT do doador em < 500UI/L versus ≥ 500 UI/L. ($p > 0,05$).....	63
Gráfico 19. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x $\geq 30\%$ ($p < 0,05^*$).....	64
Gráfico 20. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x $\geq 30\%$ ($p < 0,05^*$).....	64
Gráfico 21. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x 30-60% x $\geq 60\%$ ($p < 0,05$).....	66
Gráfico 22. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x 30-60% x $\geq 60\%$ ($p < 0,05^*$).....	67
Gráfico 23. Tempo de Isquemia Quente (minutos) de 555 transplantes realizados em 10 anos.....	69
Gráfico 24. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando TIQ < 45 minutos versus ≥ 45 minutos ($p > 0,05$).....	70
Gráfico 25. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando TIQ < 55 minutos versus ≥ 55 minutos ($p > 0,05$).....	71
Gráfico 26. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando TIQ < 45 minutos versus ≥ 45 minutos ($p > 0,05$).....	72
Gráfico 27. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando TIQ < 55 minutos versus ≥ 55 minutos ($p > 0,05$).....	73

Gráfico 28. Tempo de Isquemia Fria (minutos) de 555 transplantes realizados em 10 anos.....	74
Gráfico 29. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando TIF < 360 minutos versus TIF ≥ 360 minutos. (p > 0,05).....	77
Gráfico 30. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando TIF < 600 minutos versus TIF ≥ 600 minutos. (p < 0,05*).....	77
Gráfico 31. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando TIF < 360 minutos versus TIF entre 360 e 600 minutos versus TIF ≥ 600 minutos. (p > 0,05).....	78
Gráfico 32. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando TIF < 360 minutos versus TIF ≥ 360 minutos. (p > 0,05).....	80
Gráfico 33. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando TIF < 600 minutos versus TIF ≥ 600 minutos. (p > 0,05).....	80
Gráfico 34. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando TIF < 360 minutos versus TIF entre 360 e 600 minutos versus TIF ≥ 600 minutos. (p > 0,05).....	81
Gráfico 35. Etiologia da insuficiência hepática.....	85
Gráfico 36. Quanto ao Estado de origem dos pacientes transplantados.....	87
Gráfico 37. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando idade do receptor em < 65 anos versus ≥ 65 anos. (p > 0,05).....	90
Gráfico 38. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando idade do receptor em < 65 anos versus ≥ 65 anos. (p > 0,05).....	92
Gráfico 39. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando hepatite fulminante versus hepatite crônica. (p < 0,05*).....	93
Gráfico 40. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando hepatite fulminante versus hepatopatia crônica. (p < 0,05*).....	94
Gráfico 41. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando hepatite crônica pelo vírus C versus outras causas de hepatopatia crônica. (p > 0,05).....	96
Gráfico 42. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando hepatite crônica pelo vírus C versus outras causas de hepatopatia crônica. (p > 0,05).....	97
Gráfico 43. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando pacientes com MELD calculado < 25 versus ≥ 25. (p > 0,05).....	99
Gráfico 44. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando pacientes com MELD calculado < 18 versus 19-24 versus ≥ 25. (p > 0,05).....	100

Gráfico 45. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando pacientes com MELD calculado < 25 versus ≥ 25 . ($p > 0,05$).....	101
Gráfico 46. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando pacientes com MELD calculado < 18 versus 19-24 versus ≥ 25 . ($p > 0,05$).....	102
Gráfico 47. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando pacientes que fizeram uso de algum hemoderivado SIM versus NÃO. ($p > 0,05$).....	103
Gráfico 48. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando pacientes que fizeram uso de algum hemoderivado SIM versus NÃO. ($p > 0,05$).....	104
Gráfico 49. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando pacientes que fizeram uso de hemodiálise nos primeiros 30 dias de transplante, SIM versus NÃO. ($p < 0,05^*$).....	105
Gráfico 50. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando pacientes que fizeram uso de hemodiálise nos primeiros 30 dias de transplante, SIM versus NÃO. ($p < 0,05^*$).....	106
Gráfico 51. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando pacientes com carcinoma hepatocelular, SIM versus NÃO. ($p > 0,05$).....	112
Gráfico 52. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando pacientes com carcinoma hepatocelular, SIM versus NÃO. ($p > 0,05$).....	113
Gráfico 53. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto de 555 transplantes realizados no período de maio de 2002 a maio de 2011.....	114
Gráfico 54. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente de 555 transplantes realizados no período de maio de 2002 a maio de 2011.....	115
Gráfico 55. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do enxerto, comparando a Era-I versus Era-II ($p > 0,05$).....	119
Gráfico 56. Curva de <i>Kaplan-Meier</i> do paciente, comparando a Era-I versus Era-II ($p > 0,05$).....	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Início dos programas de transplantes hepáticos no mundo.....	23
Tabela 2. Indicação de Transplante de Fígado em Adultos.....	26
Tabela 3. Valores para cálculo da classificação de <i>Child-Pugh</i>	35
Tabela 4. Perfil dos doadores de fígado utilizados durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 (n = 555).....	48
Tabela 5. Análise da sobrevida do enxerto quanto a idade do doador.....	48
Tabela 6. Análise da sobrevida do paciente quanto a idade do doador.....	51
Tabela 7. Análise da sobrevida do enxerto quanto a causa do óbito do doador.....	53
Tabela 8. Análise da sobrevida do paciente quanto a causa do óbito do doador.....	54
Tabela 9. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao nível sérico de sódio do doador.....	54
Tabela 10. Análise da sobrevida do paciente quanto ao nível sérico de sódio do doador.....	56
Tabela 11. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao nível sérico de AST e ALT.....	58
Tabela 12. Análise da sobrevida do paciente quanto ao nível sérico de AST e ALT.....	61
Tabela 13. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao grau de esteatose.....	64
Tabela 14. Análise da sobrevida do paciente quanto ao grau de esteatose.....	65
Tabela 15. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao grau de esteatose.....	66
Tabela 16. Análise da sobrevida do paciente quanto ao grau de esteatose.....	67
Tabela 17. Demonstrativo anual do Tempo de Isquemia Quente.....	68
Tabela 18. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao Tempo de Isquemia Quente.....	70
Tabela 19. Análise da sobrevida do paciente quanto ao Tempo de Isquemia Quente.....	72
Tabela 20. Demonstrativo anual do Tempo de Isquemia Fria.....	74
Tabela 21. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao Tempo de Isquemia Fria.....	76

Tabela 22. Análise da sobrevida do paciente quanto ao Tempo de Isquemia Fria.....	79
Tabela 23. Perfil dos pacientes submetidos a transplante de fígado durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 (n = 527).....	83
Tabela 24. Perfil etiológico dos pacientes submetidos a transplante de fígado durante o período de maio de 2002 a maio de 2011(n = 555).....	84
Tabela 25. Perfil dos pacientes submetidos a transplante de fígado durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 quanto ao Estado de Origem (n = 555).....	86
Tabela 26. Perfil dos transplantes realizados durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 quanto ao uso de hemoderivados no transoperatório (n = 555).....	88
Tabela 27. Quanto ao uso de pelo menos um hemoderivado no transoperatório e a utilização da recuperação intraoperatória de sangue.....	88
Tabela 28. Análise da sobrevida do enxerto quanto a idade do receptor.....	90
Tabela 29. Análise da sobrevida do paciente quanto a idade do receptor.....	92
Tabela 30. Análise da sobrevida do enxerto: hepatite fulminante versus outras causas.....	93
Tabela 31. Análise da sobrevida do paciente: hepatite fulminante versus outras causas.....	94
Tabela 32. Análise da sobrevida do enxerto: cirrose pelo vírus C versus outras causas de hepatopatia crônica.....	95
Tabela 33. Análise da sobrevida do paciente: cirrose pelo vírus C versus outras causas.....	97
Tabela 34. Análise da sobrevida do enxerto quanto o <i>MELD</i> Calculado.....	99
Tabela 35. Análise da sobrevida do paciente quanto ao <i>MELD</i> Calculado.....	101
Tabela 36. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao uso de algum hemoderivado.....	103
Tabela 37. Análise da sobrevida do paciente quanto ao uso de algum hemoderivado.....	104
Tabela 38. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao uso de hemodiálise até 30 dias do transplante.....	105
Tabela 39. Análise da sobrevida do paciente quanto ao uso de hemodiálise até 30 dias do transplante.....	106

Tabela 40. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao estado de origem: Ceará versus Outros Estados.....	107
Tabela 41. Análise da sobrevida do paciente quanto ao estado de Origem: Ceará versus Outros Estados.....	108
Tabela 42. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao estado de origem: Ceará versus Rio Grande do Norte (RN), Piauí(PI) e Maranhão(MA).....	108
Tabela 43. Análise da sobrevida do paciente quanto ao estado de Origem: Ceará versus Rio Grande do Norte, Piauí e Maranhão.....	109
Tabela 44. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao estado de origem: Ceará versus Acre (AC), Pará(PA), Roraima(RR), Amapá(AP), Rondônia(RO), Amazonas(AM).....	110
Tabela 45. Análise da sobrevida do paciente quanto ao estado de Origem: Ceará versus Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia, Amazonas.....	111
Tabela 46. Análise da sobrevida do enxerto quanto a presença do carcinoma hepatocelular.....	111
Tabela 47. Análise da sobrevida do paciente quanto presença do hepatocarcinoma.....	112
Tabela 48. Perfil dos doadores em relação as Eras.....	116
Tabela 49. Perfil dos receptores em relação as Eras.....	117
Tabela 50. Utilização de hemoderivados no período transoperatório quanto as Eras.....	120
Tabela 51. Análise da sobrevida do enxerto quanto as ERAS.....	120
Tabela 52. Análise da sobrevida do paciente quanto as ERAS.....	120
Tabela 53 – Preditores no modelo multivariado de sobrevivência de <i>Cox</i> para a situação do enxerto em função da sobrevida.....	121
Tabela 54 – Preditores no modelo multivariado de sobrevivência de <i>Cox</i> para a situação do paciente em função da sobrevida.....	122

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

ADOT – *Associations pour Le Don d'Organes et de Tissus Humains*

AFP – Alfa-fetoproteína

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BT – Bilirrubina Total

ca - calculado

CHC – Carcinoma Hepatocelular

Cr – Creatinina

D – Doador

DRI – *Donor Risk Index*

EP – Erro Padrão

GL – Grau de Liberdade

GS – Grupo Sanguíneo

HUWC – Hospital Universitário Walter Cantídio

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de Confiança

IMC – Índice de Massa Corpórea

MELD – Model End-Stage Liver Disease

mg/dl – miligrama por decilitro

OPTN – *Organ Procurement and Transplantation Network*

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

PELD – *Pediatric End-stage Liver Disease*

R – Receptor

RBT – Registro Brasileiro de Transplantes

RNI - Razão Normalizada Internacional do tempo de protrombina

RIS – Recuperação Intraoperatória de Sangue

RR - Risco Relativo

SNT – Serviço Nacional de Transplantes

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TAP – Tempo de Atividade de Protrombina

TCE – Traumatismo Crânio encefálico

TIF – Tempo de Isquemia Fria

TIQ – Tempo de Isquemia Quente

Tx - Transplante

UFC – Universidade Federal do Ceará

UI/L – Unidade Internacional por Litro

UNOS - *United Network for Organ Sharing*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
2 OBJETIVOS.....	30
2.1 Geral.....	30
2.2 Específicos.....	30
3 MÉTODOS.....	31
3.1 População Estudada.....	32
3.2 Aprovação pelo Comitê de Ética.....	32
3.3 Instrumento de Coleta de Dados.....	32
3.4 Critérios de Inclusão.....	32
3.5 Critérios de Exclusão.....	32
3.6 Dados Coletados dos Doadores.....	32
3.7 Dados Coletados dos Receptores.....	32
3.8 Presença do Carcinoma Hepatocelular.....	32
3.9 Tempo de Isquemia Fria (TIF) e Tempo de Isquemia Quente (TIQ).....	33
3.10 Escore MELD.....	34
3.11 Classificação <i>Child-Pugh</i>.....	35
3.12 Delineamento do Estudo.....	35
3.13 Análise I.....	36
3.14 Análise II.....	37
3.15 Análise III.....	37
3.16 Cirurgia de Captação do Enxerto Hepático.....	38
3.17 Hepatectomia do Receptor e Implante do Enxerto.....	40
3.18 Imunossupressão.....	42
3.19 Sobrevida.....	2
3.20 Análise Estatística.....	44
4 RESULTADOS.....	45
4.1 Doador.....	45
4.1.1 Idade do doador.....	47
4.1.2 Causa do óbito do doador.....	53

4.1.3 Sódio sérico do doador.....	55
4.1.4 Transaminases do doador.....	57
4.1.5 Esteatose do enxerto.....	64
4.1.6 TIQ.....	68
4.1.8 TIF.....	74
4.2 Receptor.....	82
4.2.1 Etiologia da hepatopatia.....	84
4.2.2 Origem dos pacientes.....	86
4.2.3 Uso de hemoderivados.....	88
4.2.4 Idade do receptor.....	89
4.2.5 Etiologia (hepatite fulminante).....	93
4.2.6 Etiologia (Infecção crônica pelo vírus C).....	95
4.2.7 MELD calculado.....	98
4.2.8 Uso de hemoderivados.....	103
4.2.9 Necessidade de hemodiálise.....	105
4.2.10 Estado de origem dos pacientes.....	107
4.2.11 Presença de Carcinoma Hepatocelular.....	111
4.2.12 Sobrevida global.....	114
4.3 Quanto as eras.....	116
4.4 Resultado da análise multivariada.....	121
4.4.1 Sobrevida do Enxerto.....	121
4.4.2 Sobrevida do Paciente.....	122
5 DISCUSSÃO.....	123
6 CONCLUSÕES.....	151
REFERÊNCIAS.....	152
APÊNDICE.....	173
ANEXO.....	174

1. INTRODUÇÃO

O fígado para os mesopotâmicos é o depósito da alma; para os gregos, apresenta um sublime poder regenerativo (MAZZIERI, 2012) e para os cirurgiões, é um desafio constante.

Acta e Passio, conhecidos também como São Cosme e São Damião foram mártires cristãos. No segundo século da Era Cristã, os santos aparecem fazendo o milagre de um transplante de uma perna (NOTHEN, 2005). O relato é de um cristão com uma doença que estava necrosando a sua perna. Durante a noite, ele sonhou com os dois santos amputando a sua perna e colocando uma nova perna de um mouro morto em combate. Ao acordar, percebeu que parte de seu membro estava escurecido e recuperado. Essa visão é descrita no livro a *Legenda Áurea*, de Jacobus de Voragine (1275), sendo retratada em óleo pelo Mestre de Los Balbaes.

Figura 1. Pintura em óleo do Mestre de Los Balbaes, retratando o milagre de São Cosme e Damião em 1495.



Fonte: Biblioteca Digital Mundial (<http://www.wdl.org/pt/item/3251/zoom/>).

A Anatomia e a Fisiologia hepática foram mais bem compreendidas no século XX, propiciando o conhecimento técnico para as cirurgias hepáticas. Foi definido o limite entre o lobo direito e o esquerdo, sendo estabelecidos critérios para as primeiras hepatectomias (Mc INDOE; COUNSELLER, 1927; RAVEN, 1948; LORTAT-JACOB; ROBERT, 1952). Bimuth (1982) aperfeiçoou a descrição anatômica proposta por Couinad (1954), levando a uma melhoria significativa dos resultados das resecções hepáticas.

O francês Alex Carrel contribuiu para o sucesso inicial dos transplantes. Em 1894, o então presidente da França Sadi Carnot foi assassinado com uma faca. O Presidente teve lesão vascular de natureza grave que não foi controlada. Carrel, ainda jovem, passou de 1901 a 1912, estudando em animais de laboratório técnicas de anastomose vascular. Inspirado em aulas de costura, ele instituiu a técnica de “triangulação” para suturas vasculares. Tal feito o levou ao prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1912 (SIMMONS, 2002).

No século XX, também houve enorme progresso nos estudos relacionados às bases da imunologia, acarretando diversos ensaios vinculados à imunossupressão (MEDWAR, 1944; MEDWAR, 1945; BILLIGHAM; MEDWAR, 1953)

Welch (1955) implantou um fígado heterotópico na pelve de um cão. Cannon (1956) implantou esse órgão de maneira ortotópica também em um cão. Ambos não tiveram sucesso, mas deram início aos programas de transplantes experimentais.

Em primeiro de março de 1963, o primeiro transplante de fígado humano foi realizado pelo Prof. Starzl, em Denver. Benie Solis era uma criança de três anos, com atresia das vias biliares e morreu na mesa de cirurgia por sangramento maciço (STARZL *et al.*, 1963). Essa história está relatada no livro *The Puzzle People: Memoirs of a Transplant Surgeon* (STARZL, 1992). Outras seis tentativas de transplante - quatro em Denver, uma em Boston e uma em Paris - foram realizadas sem sucesso. Todos morreram de complicações cirúrgicas e a maior sobrevida foi de 22 dias (BUSUTTIL, 2010). Somente em 27 de julho de 1967, Prof. Starzl realizou o primeiro transplante de fígado bem-sucedido. A paciente era uma criança de 19 meses com carcinoma hepatocelular. Ela teve uma sobrevida de 13 meses e faleceu de recidiva tumoral (STARZL *et al.*, 1968). Nos anos seguintes, um pequeno número de procedimentos foi realizado, nos Estados Unidos e na Europa, registrando sobrevida em um ano de apenas 30% (JAIN *et al.*, 2000).

Os Professores Roy Calne e Roger Williams, em 1968, relataram experiência inicial com cinco pacientes no Reino Unido (CALNE; WILLIAMS, 1968). Logo, ocorreu a internacionalização do transplante hepático, tendo sido os primeiros casos bem-sucedidos fora dos Estados Unidos. Este grupo inovou também, realizando o primeiro transplante de fígado heterotópico em maio de 1967 e o primeiro procedimento pela técnica de *piggyback* em fevereiro de 1968 (CALNE; WILLIAMS, 1968). O quarto paciente transplantado no *King's College Hospital* teve alta hospitalar após 17 dias. Desta forma, houve um impulso no aprimoramento e expectativa dos centros transplantadores. Apesar do sucesso fugaz do transplante em centros estadunidenses e europeus, entretanto, no final dos anos 1960 e início dos anos 1970, o transplante de fígado passou por um período de esquecimento até os inícios dos anos 1980. Nesse período, houve inúmeras complicações infecciosas, relacionadas a imunossupressão não seletiva, e cirúrgicas; portanto, a sobrevida do enxerto e do paciente eram irrisórias. Diversos cirurgiões por todo o mundo tentaram desenvolver seus programas, mas todos sem sucesso (BUSUTTIL, 2010) (Tabela 1).

No Brasil, em agosto de 1968, o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo realizou o primeiro transplante de fígado da América Latina, mas com sobrevida de sete dias (BACCHELLA; MACHADO, 2004). Em 1985, foi realizado o primeiro transplante do Brasil com sucesso, no HC/USP, pela equipe coordenada pelo Prof. Silvano Raia, com sobrevida de treze meses (MIES *et al.*, 2006).

Tabela 1. Início dos programas de transplantes hepáticos no mundo.

ANO	PAÍS	CIRURGIÃO
1964	Japão	Nakayama e Iwasaki
1968	Brasil	Machado
1968	Estados Unidos	Fonkalsrud
1969	Inglaterra	Orr
1970	Canadá	Dalazone
1972	Alemanha	Pichimayr
1974	França	Bismuth
1977	Austria	Margreiter
1977	China	Lin
1979	Holanda	Krom
1982	Itália	Cortesini
1982	Finlândia	Hoekerstedt

Fonte: adaptado de Busuttil, 2010.

A melhora da sobrevida teve início na década de 1980, sendo influenciada, principalmente, pelo avanço na técnica cirúrgica e anestésica e pelo desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, como a ciclosporina (BOREL *et al.*, (1976) e a sua introdução na prática clínica (CALNE *et al.*, 1979). A sobrevida dos pacientes em um ano passou de 35% para 60%. A associação entre ciclosporina e esteroides promoveu sobrevida em um ano próximo a 70% (BUSUTTIL *et al.*, 2005). No início da década de 1990, surgiu outro inibidor de calcineurina, mais potente do que a ciclosporina, chamado de FK506. Essa medicação propiciou um ganho de sobrevida ainda maior (STARZL; DEMETRIS e VAN THIEL, 1989).

O sucesso relatado pelas equipes transplantadoras no final da década de 1970 e início dos anos 1980, fez com que uma conferência de consenso do *National Institutes of Health*, dos Estados Unidos, em 1983, considerasse o transplante de fígado não mais como um procedimento experimental e recomendasse a sua aplicação na prática clínica. Essa reunião iniciou a era moderna do transplante de fígado e resultou na criação de vários centros nos Estados Unidos e na Europa, bem como estimulou o reinício das atividades no Brasil. Dez anos após o consenso, na Conferência Internacional de Paris, já haviam sido realizados mais de dez mil transplantes em todo o mundo, levando maior procura pelo procedimento e aumento da credibilidade. Desta forma, as filas de espera passaram a aumentar de maneira desproporcional ao número de doadores, surgindo novos problemas, como a escassez de órgãos e a alocação dos enxertos.

Em 1999, o Hospital Universitário Oswaldo Cruz, em Pernambuco, realizou o primeiro transplante de fígado do Nordeste brasileiro (LACERDA *et al.*, 2003).

Em 2000, foi iniciado o programa de transplante experimental em suínos, no Laboratório de Cirurgia Experimental da UFC, coordenado pelo Prof. Odorico de Moraes. Em 18 de maio de 2002, no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC), a equipe chefiada pelo Prof. Huygens Garcia, realizou com êxito o primeiro transplante de fígado em humanos do Estado do Ceará com sobrevida de dois anos, oito meses e 28 dias (GARCIA *et al.*, 2005). Essa equipe foi inspirada pelo trabalho pioneiro do Prof. Antônio Lacerda Machado, que durante a década de 1970 estagiou nas unidades de transplantes do *King's College Hospital* e da *Cambridge University*. No seu retorno ao HUWC/UFC, realizou em agosto de 1977 o primeiro transplante renal da região Nordeste.

As lesões hepáticas decorrentes de necrose, regeneração, fibrose e inflamação celular, podem ocasionar hepatopatia crônica, sendo a principal indicação de transplante. Essas lesões apresentam mecanismos e etiologias variáveis (GAYOTTO; ALVES, 2001). O processo inflamatório periportal e a fibrose dos lóbulos hepáticos levam a uma desorganização difusa da arquitetura do parênquima caracterizando a cirrose (STRAUSS; RIBEIRO, 2001).

As infecções crônicas pelos vírus da hepatite C e B e o etilismo são os principais agressores do parênquima hepático que levam à necessidade de um transplante. Outras indicações de transplante são listadas na tabela 2 (FRIEDMAN, 1999).

Dentre as indicações de transplante, é importante relatar a importância do carcinoma hepatocelular (CHC) no modelo atual. A incidência do CHC nos Estados Unidos dobrou nas últimas duas décadas, com estimativa de 11.000 novos casos ano (EL SERAG, 2004), sendo atualmente o CHC responsável por mais de 22% dos transplantes realizados nesse País, segundo a *United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation* (UNOS/OPTN) (UNOS, 2011) No Brasil, acredita-se que há uma incidência baixa (EL SERAG, 2004), entretanto há um aumento crescente destes pacientes na fila de espera, pois, apesar de várias estratégias terapêuticas para o CHC, o transplante hepático é tido como a melhor opção, pois reestabelece a função hepática e proporciona menor taxa de recorrência (BRUIX; SHERMAN, 2011).

Tabela 2. Indicação de Transplante de Fígado em Adultos.

-
1. Doenças Hepatocelulares Crônicas
 - Cirrose hepática de etiologia viral
 - Cirrose hepática autoimune
 - Cirrose hepática por tóxicos ou chagas
 - Cirrose alcoólica
 - Cirrose criptogênica
 2. Doenças Hepáticas Colestáticas Crônicas
 - Cirrose biliar primária
 - Cirrose biliar secundária
 - Colangite esclerosante primária
 3. Doenças Hepáticas Metabólicas
 - Hemocromatose avançada
 - Doença de Wilson
 - Deficiência de alfa-1-antitripsina
 4. Doenças Hepáticas Vasculares
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Doença hepática veno-oclusiva
 5. Carcinoma Hepatoceleular
 6. Trauma
 7. Insuficiência Hepática Aguda Grave
-

Fonte: adaptado de Friedman, 1999.

Atualmente, cerca de 80 países realizam transplante de fígado (BUSUTTIL, 2010). Esta rápida disseminação por todo o mundo decorre da padronização da técnica cirúrgica e anestésica, avanço na imunossupressão e aumento do número de doadores. Exemplos de pioneirismos como o do Prof. Henri Bismuth em 1981, utilizando o primeiro enxerto reduzido (BISMUTH; HOUSSIN, 1984); a primeira bi-partição hepática concebida pelo Prof. Rudolph Pichlmayr, na Alemanha em 1988 (PICHLMAYR *et al.*, 1984) e o primeiro transplante intervivos realizado em uma criança pelo Prof. Silvano Raia, no Brasil, em 1988 (RAIA; NERY e MIES, 1989), contribuíram para a expansão dos transplantes por todos os continentes.

Nos Estados Unidos, são realizados atualmente mais de 6.000 transplantes de fígado por ano, com sobrevida global superior a 80% no primeiro ano (UNOS, 2007).

No Brasil, conforme a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos/Registro Brasileiro de Transplantes (ABTO/RBT), no ano de 2012, o País realizou 1595 transplantes de fígado, com sobrevida média do paciente de 71% nos primeiros dois anos. Estes resultados, entretanto, contemplam somente as equipes que evoluíram 100% dos seus pacientes, representada por 59% das equipes nacionais ativas (ABTO/RBT, 2012).

A desproporção entre o número de receptores e doadores é um problema mundial. A maioria dos enxertos utilizados nos Estados Unidos é proveniente de doadores com morte cerebral (MERION *et al.*, 2006). Nos últimos anos, o transplante com doador vivo é tido como alternativa à necessidade de expandir o número dessas cirurgias, principalmente nos transplantes pediátricos. Neto *et al.* (2012) demonstraram, após análise de 430 transplantes pediátricos com doador vivo realizados em dois grandes hospitais do Estado de São Paulo, sobrevida em um ano superior a 90%. Esse procedimento, entretanto, não está isento de complicações para o doador, inclusive óbito. Assim sendo, muitos centros transplantadores utilizam doadores ditos não ideais ou doadores com critérios expandidos, com o intuito de aumentar o total de transplantes. As características inerentes a esses doadores e, também, dos receptores, contudo, podem influenciar de forma negativa na sobrevida do enxerto e do paciente (MIDDELETON *et al.*, 2006).

É evidente na literatura atual o fato de que os resultados após o transplante são dependentes de fatores associados ao doador e ao receptor. Várias tentativas de integrar dados dos doadores com os dos receptores foram publicadas. A decisão de usar ou não um enxerto em determinado receptor implicará nos resultados pós-transplante e, também, na mortalidade em lista de espera (MARKMANN *et al.*, 2001; DESAI *et al.*, 2004; BURROUGHS *et al.*, 2006; IOANNOU, 2006; BONNEY *et al.*, 2009). Feng *et al.* (2006) publicaram um index relacionando informações do doador com risco de complicações pós-transplante, após analisarem variáveis em cerca de 28.000 transplantes realizados nos Estados Unidos, com o intuito de minimizar o risco ao receptor. Esse index ficou conhecido como *Donor Risk Index* (DRI) e utiliza idade, peso, raça e causa de óbito do doador, doação após parada cardíaca, tempo de isquemia fria, região de alocação do enxerto e o uso de órgão inteiro ou bipartido, servindo como preditor de sobrevida dependendo da pontuação que o paciente recebe.

Atualmente, o modelo prognóstico mais usado é o *Model End-Stage Liver Disease* (MELD) (ALOIA *et al.*, 2010). Esse escore se baseia nos níveis séricos do receptor de creatinina, bilirrubinas e razão normatizada internacional do tempo de protrombina (RNI) e é empregado nos Estados Unidos desde 2002 e no Brasil com início em 2006. O escore MELD foi originalmente elaborado para avaliar o prognóstico de pacientes cirróticos submetidos a um *shunt* intra-hepático porto sistêmico (MALINCHOC *et al.*, 2000). Apesar do MELD ter uma forte relação com a mortalidade em lista, o mesmo não se pode dizer quanto ao prognóstico pós-transplante e sua relação com a sobrevida em estudos anteriormente realizados (SAAB *et al.*, 2003; DESAI *et al.*, 2004).

Aloia *et al.* (2010), após análise de dados provenientes da UNOS/OPTN, sugeriram que há cerca de 26 possíveis características inerentes ao doador ou ao receptor que podem influenciar na sobrevida dos pacientes. As variáveis dos receptores são: idade, sexo, raça, região, índice de massa corpórea (IMC), *status* clínico, presença de CHC, sorologia para as hepatites, níveis de creatinina, tempo em lista de espera, presença de encefalopatia e ou ascite. As variáveis do doador são: idade, sexo, presença de diabetes e/ou hipertensão, sorologia das hepatites, combinação idade do doador e idade do receptor.

Variáveis relacionadas ao doador, como idade avançada, a causa do óbito, níveis séricos elevados de sódio (>170mg/dl), aminotransferases acima de 3 vezes do valor normal, grau de esteatose do enxerto superior a 30%, tempo de isquemia quente superior a 45 minutos, tempo de isquemia fria superior a 600 minutos e variáveis relacionadas ao receptor como idade avançada, etiologia da hepatopatia (hepatite fulminante ou infecção crônica pelo vírus C), MELD elevado, o uso de hemoderivados no perioperatório, a necessidade de hemodiálise no pós-operatório, o Estado de origem dos receptores, a presença de CHC e a experiência da equipe precisam ser correlacionadas e avaliadas quanto ao impacto na sobrevida dos enxertos e dos pacientes (MAZZAFERRO *et al.* 1996; KAMATH *et al.*, 2001; MARKMANN *et al.*, 2001; TOTSUKA *et al.*, 2002; SAAB *et al.*, 2003; DESAI *et al.*, 2004; BUSUTTIL *et al.*, 2005; MERION *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2007; SCHEMMER *et al.*, 2007; THULUVATH *et al.*, 2007; DE BOER *et al.*, 2008; BRANDÃO *et al.*, 2009; WIEDERKEHR *et al.*, 2010; FRUHAUF *et al.*, 2011; ZAND *et al.*, 2011; De GRAAF *et al.*, 2012).

Garcia *et al.* (2005) publicaram a primeira série de transplantes realizados pelo HUWC/UFC. A sobrevida foi de 94,7% em 30 dias, tendo sido realizados 19 transplantes no período de maio de 2002 a abril de 2003. Em 2011, o HUWC/UFC realizou 124 procedimentos, com sobrevida do paciente de 81,5% em um ano.

Em virtude dessa iniciativa em 2002, o Estado do Ceará passou a ser referência nacional em transplantes com mais de 700 transplantes já realizados e uma taxa de 18,9 doadores de fígado por milhão de população em 2012 (ABTO/RBT, 2012).

Do dia 1º de janeiro ao dia 28 de novembro de 2012, nos Estados Unidos, foram realizados 4.040 transplantes de fígado com órgãos provenientes de doador falecido, em 327 centros transplantadores ativos. Somente três equipes estadunidenses fizeram cerca de 110 transplantes no período: *UCLA Medical Center* (114 transplantes), *Mayo Clinic Florida* (117 transplantes) e *Oschener Foundation Hospital* (121 transplantes)(UNOS, 2012). O HUWC/UFC, nesse mesmo período, realizou 118 transplantes, logo, reivindicando a sua posição como um dos grandes centros transplantadores do Brasil e do Mundo. Assim sendo, o HUWC/UFC passou a ser considerado a principal referência em transplantes para as populações das regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste do País, que somadas representam uma população superior a 75 milhões (Estimativa Populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2011).

Logo, é essencial avaliar os fatores que possam estar relacionados a sobrevida do enxerto e do paciente, com o intuito de poder aprimorar os resultados contribuindo para diminuição da mortalidade em fila e ganho de sobrevida no período pós-transplante.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Identificar fatores associados com a diminuição de sobrevida no transplante hepático.

2.2 Específicos

- Analisar características do doador relacionadas à sobrevida do enxerto e do paciente.
- Analisar características do receptor relacionadas à sobrevida do enxerto e do paciente.
- Analisar os resultados dos transplantes de fígado realizados em dois períodos diferentes.

3. MÉTODOS

3.1 População Estudada

Foram analisados todos os transplantes de fígado realizados no HUWC/UFC no período de 18 de maio de 2002 a 28 de maio de 2011. Neste período foram efetuados 555 transplantes em 527 pacientes.

3.2 Aprovação pelo Comitê de Ética

O Protocolo de Pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, sob o número 034.05.12, no dia 16 de julho de 2012 (Anexo - A).

3.3 Instrumento de Coleta de Dados

Utilizou-se questionário padronizado composto de itens sobre os doadores e receptores com variáveis, quantitativas e qualitativas de interesse neste estudo (Apêndice -A).

Os indicadores foram coletados da “pasta-arquivo” do doador e do receptor, que possui indicativos do pré-transplante, do procedimento cirúrgico e anestésico e pós-transplante. Esses indicativos foram coletados e catalogados em forma de banco de dados no *Office Excel 2007* da *Microsoft®*.

3.4 Critérios de Inclusão

Todos os pacientes transplantados no HUWC/UFC no período de 18 maio de 2002 a 28 de maio de 2011, sendo o término do período de seguimento (censura) do enxerto e do paciente no dia 03 de maio de 2012.

3.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos desta análise protocolos com mais de 5% de valores perdidos.

3.6 Dados Coletados dos Doadores

O sigilo nos dados dos doadores foi mantido. Foram coletadas as seguintes informações: idade, sexo, grupo sanguíneo, causa do óbito, sódio (mg/dl), alanina aminotransferase (ALT) (UI/L), aspartato aminotransferase (AST) (UI/L) e biopsia do enxerto hepático.

A biopsia do enxerto foi realizada durante a cirurgia de captação com retirada de fragmento do lobo esquerdo, sendo submetido a processamento histológico e corado com hematoxilina/eosina. A mensuração do grau de esteatose levou em consideração o aspecto macrovesicular e foi dividido em esteatose leve (<30%), esteatose moderada (30-60%) e esteatose acentuada (>60%) (BUSUTTIL; TANAKA,2003), sendo realizada pelo Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Ceará.

3.7 Dados Coletados dos Receptores

O sigilo nos dados dos receptores foi mantido. Foram recolhidos as seguintes informações: idade, sexo, grupo sanguíneo, etiologia da cirrose, data de inclusão na lista para transplante, data do transplante, etiologia da hepatopatia, presença ou não de carcinoma hepatocelular, estado de origem do receptor, classificação de *Child-Pugh*, escore MELD calculado ou PELD (*Pediatric End-stage Liver Disease*), o uso de hemoderivados no transoperatório [concentrado de hemácias (unidade), plasma (unidade), plaquetas (unidade) e crioprecipitado (unidade)], utilização do equipamento de Recuperação Intraoperatória de Sangue (RIS), tempo de isquemia fria em minutos (TIF), tempo de isquemia quente em minutos (TIQ), necessidade de pelo menos uma sessão de hemodiálise nos 30 dias iniciais ao transplante, número de retransplantes realizados, sobrevida do enxerto e do paciente em dias.

3.8 Presença do Carcinoma Hepatocelular

A presença do carcinoma hepatocelular foi determinada por meio dos Critérios de Barcelona (BRUIX *et al.*, 2001) e todos os pacientes estavam dentro dos Critérios de Milão (MAZZAFERRO *et al.*, 1996) no ingresso da lista de transplantes junto à Secretária de Saúde do Estado do Ceará, sendo confirmado a presença de CHC na análise histopatológica do explante

- Critérios de Barcelona

- O nódulo deverá preencher critérios histológicos de hepatocarcinoma ou critérios não invasivos: duas imagens coincidentes entre quatro técnicas (ultrassonografia com Doppler ou com contraste por microbolhas, tomografia computadorizada, ressonância magnética e arteriografia), demonstrando lesão focal igual ou maior do que dois centímetros com hipervascularização arterial ou um único método de imagem trifásico (tomografia computadorizada helicoidal multidetectores, ressonância magnética, ultrassonografia com contraste por microbolhas), mostrando lesão focal igual ou maior do que dois centímetros com padrão hemodinâmico de hipervascularização arterial e depuração rápida do contraste na fase portal ou de equilíbrio (*washout*) ou uma imagem técnica associada com alfa-fetoproteína (AFP) demonstrando lesão focal igual maior do que dois centímetros com hipervascularização arterial e níveis de AFP > 200 ng/ml.

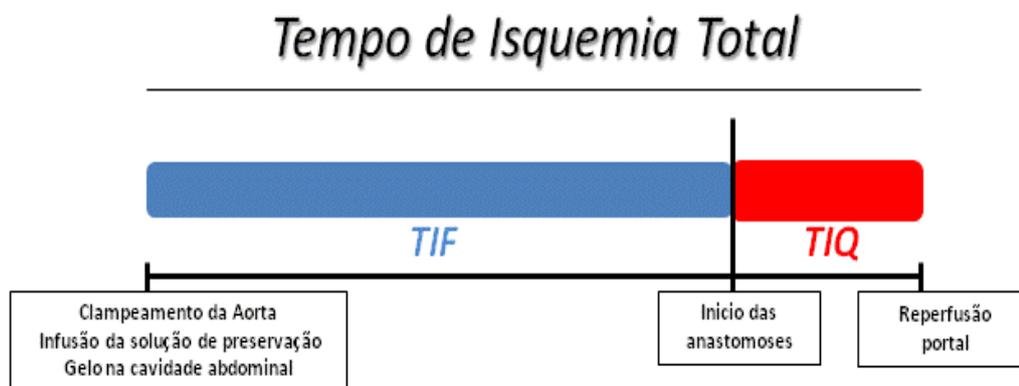
- Critérios de Milão

- Pacientes com fígado cirrótico que apresentaram um nódulo menor ou igual a 5cm ou até três nódulos menores ou iguais a 3cm, sem doença extra-hepática e ausência de invasão vascular.

3.9 Tempo de Isquemia Fria (TIF) e Tempo de Isquemia Quente (TIQ)

O TIF é iniciado na cirurgia de captação, no momento em que a aorta é ocluída, os órgãos abdominais são perfundidos com solução de preservação e submetidos a hipotermia. O TIF termina quando o enxerto é retirado da caixa térmica e colocado sobre o receptor para que sejam feitas as anastomoses. Nesse momento, inicia-se o tempo de isquemia quente. O TIQ terminará após conclusão da anastomose das veias hepáticas, veia porta e reperfusão sanguínea do enxerto. O tempo de isquemia total compreende o somatório em minutos do TIF mais o TIQ (Figura 2).

Figura 2. Esquema ilustrativo do tempo de isquemia.



Fonte: Centro de Transplante de Fígado – UFC.

3.10 Escore MELD

O cálculo do MELD obedece a uma fórmula matemática, que pode ser acessada no endereço eletrônico da *United Network for Organ Sharing* (<http://www.unos.org>). Este escore entrou em vigor no Brasil no dia 16 de julho de 2006, por intermédio de portaria, publicada pelo Ministério da Saúde, de número 1.160, modificando o critério cronológico para gravidade.

A fórmula utiliza três parâmetros laboratoriais: creatinina (Cr), bilirrubinas (BT) e razão normatizada internacional do tempo de protrombina (RNI). A equação é: $9,57 \times \log_e \text{Cr mg/dL} + 3,78 \times \log_e \text{BT mg/dL} + 11,20 \times \log_e \text{RNI} + 6,42$.

Observação: o valor máximo de creatinina vai até 4mg/dl.

- MELD calculado: valor absoluto obtido pela equação matemática.

3.11 Classificação *Child-Pugh*

A classificação de *Child-Pugh* é obtida a partir da coleta dos dados apresentados na tabela 3 (PUGH *et al.*, 1973).

Tabela 3. Valores para cálculo da classificação de *Child-Pugh*.

Pontos	1	2	3
Ascite	Ausente	Leve/moderada	Acentuada
Encefalopatia	Ausente	Grau I / II	Grau III / IV
Albumina	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,5	>2,5
Bilirrubina	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Bilirrubina (nas colestases)	<4,0	4,0-10,0	>10,0
	<i>Child A: 5 e 6</i>	<i>Child B: 7,8 e 9</i>	<i>Child C: 10 a 15</i>

Fonte: adaptado de Pugh *et al.*, 1973.

3.12 Delineamento do Estudo

Este estudo foi de caráter retrospectivo, do tipo coorte observacional, descritivo e analítico, sendo dividido em três análises.

Na primeira (Análise I), foi realizada análise descritiva dos dados dos doadores e dos receptores, calculando média e desvio-padrão, categorizando os principais dados e comparando com a sobrevida do enxerto e do paciente.

Na segunda (Análise II), a casuística foi dividida em duas eras. A primeira era (Era-I) correspondia do transplante número 1 até o 200. A segunda era (Era-II) correspondia do transplante número 201 até o 555. Esse corte foi estabelecido, para que fosse analisada a experiência da equipe quanto ao número de transplantes realizados anualmente. Assim sendo, foram avaliados dados dos grupos e comparados quanto à característica da população estudada e a sobrevida, ERA-I *versus* ERA-II.

Na terceira (Análise III), foi feita análise multivariada das principais variáveis inerentes ao doador e ao receptor, com implicação na sobrevida do enxerto e do paciente.

3.13 Análise I

Realizou-se uma análise descritiva das variáveis e depois categorizada e comparada com a sobrevida do enxerto e do paciente em dias até o evento (perda do enxerto ou óbito) ou término da censura.

Quanto ao doador: idade, sexo, grupo sanguíneo, causa do óbito, sódio (mg/dl), AST(UI/L), ALT(UI/L) e biopsia do enxerto hepático.

Os dados foram categorizados e comparados em:

- quanto à idade do doador - se < 60 anos *versus* ≥ 60 anos, < 65 anos *versus* ≥ 65 anos e < 70 anos *versus* ≥ 70 anos;

- quanto à etiologia da causa do óbito - traumatismo crânio encefálico (TCE) *versus* acidente vascular cerebral (AVC) *versus* outras causas;

- quanto aos valores séricos do sódio do doador - se < 170 mg/dl *versus* ≥ 170 mg/dl.

- quanto aos valores séricos das aminotransferases - se AST ou ALT < 150 UI/L *versus* ≥ 150 UI/L e se AST ou ALT < 500 UI/L *versus* ≥ 500 UI/L;

- quanto ao grau de esteatose - se $< 30\%$ *versus* $\geq 30\%$ e entre os três grupos: esteatose $< 30\%$ *versus* esteatose entre 30-60 % *versus* $\geq 60\%$; e

- quanto ao receptor - idade, sexo, grupo sanguíneo, etiologia da cirrose, tempo de espera em lista para transplante, etiologia da hepatopatia, presença ou não de carcinoma hepatocelular, estado de origem do receptor, classificação de *Child-Pugh*, escore MELD calculado, o uso de alguma unidade de hemoderivado no transoperatório (concentrado de hemácias, plasma, plaquetas e crioprecipitado), utilização do mecanismo de recuperação intraoperatória de sangue, TIF (geral e ano a ano), TIQ (geral e ano a ano), número de retransplantes realizados, necessidade de hemodiálise em 30 dias de transplante, sobrevida do enxerto e do paciente em dias.

Os dados foram comparados e categorizados:

- quanto à idade do receptor - em < 65 anos *versus* ≥ 65 anos e idade < 18 anos *versus* 18-55 anos *versus* > 55 anos;

- quanto à etiologia da doença de base - em portadores do vírus C *versus* pacientes sem vírus C, pacientes com CHC *versus* pacientes sem CHC e pacientes com hepatite fulminante *versus* pacientes com hepatopatia crônica;

- quanto ao TIQ - se < 45 minutos *versus* \geq 45 minutos e < 55 minutos *versus* \geq 55 minutos;

- quanto ao TIF - se < 360 minutos *versus* \geq 360 minutos, < 600 minutos *versus* \geq 600 minutos e < 360 minutos *versus* 360 a 600 minutos *versus* \geq 600 minutos;

- quanto o MELD (calculado) - em <25 *versus* \geq 25 e até \leq 18 *versus* 19 a 24 *versus* \geq 25 pontos;

- quanto ao uso de algum hemoderivado no transoperatório - se sim *versus* não;

- quanto à necessidade de hemodiálise nos primeiros 30 dias pós-transplante - se sim *versus* não;

- quanto à origem dos pacientes - se provenientes do Estado do Ceará *versus* pacientes de outros estados, Ceará *versus* pacientes provenientes do Maranhão, Piauí e Rio Grande do Norte (Nordeste) e Ceará *versus* pacientes provenientes do Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia, Amazonas (Norte).

3.14 Análise II

A ERA-I e a ERA-II foram comparadas quanto aos seguintes dados:

- quanto ao doador - idade, causa do óbito, sódio (mg/dl), transaminase AST (UI/L), ALT (UI/L) e biopsia do enxerto hepático; quanto ao receptor - idade, etiologia da cirrose, presença ou não de carcinoma hepatocelular, classificação de *Child-Pugh*, escore *MELD* calculado, o uso de hemoderivados no transoperatório, utilização de mecanismo para a RIS, TIF, TIQ, número de retransplantes realizados, necessidade de hemodiálise em 30 dias de transplante, sobrevida do enxerto e do paciente em dias.

3.15 Análise III

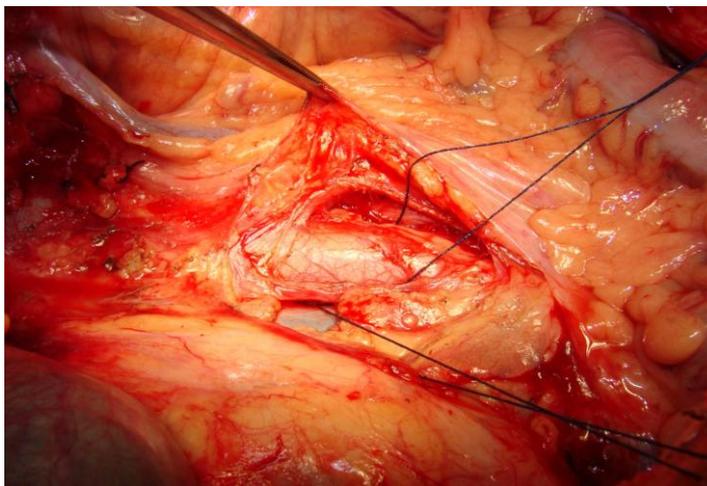
Foi realizada análise multivariada mediante regressão múltipla de *Cox*, utilizando-se dados com significância estatística na análise univariada e/ou com impacto clínico para a sobrevida do enxerto e do paciente.

3.16 Cirurgia de Captação do Enxerto Hepático

A cirurgia de captação de múltiplos órgãos foi iniciada com uma incisão mediana, que se estendia da fúrcula esternal até a sínfise púbica do doador. O fígado era avaliado quanto a sua textura e coloração. Os ligamentos redondo, falciforme e triangular esquerdo eram seccionados. Palpava-se o hilo hepático com intuito de identificar a artéria hepática e suas possíveis variações anatômicas.

O cólon direito e o duodeno eram mobilizados até exposição da raiz da artéria mesentérica superior e da superfície anterior da veia cava infra-hepática e da aorta. A aorta distal era dissecada imediatamente acima da bifurcação das ilíacas, sendo a artéria mesentérica inferior ligada e seccionada. A aorta era circulada com fios de algodão. A veia cava infrarrenal era então dissecada e reparada com fio algodão. O pilar diafragmático direito era seccionado, para melhor exposição da aorta, que em seguida era reparada com fios. A veia mesentérica inferior, preferencialmente, ou a superior eram dissecadas e reparadas (Figura 3).

Figura 3. Dissecção de vasos retroperitoneais.

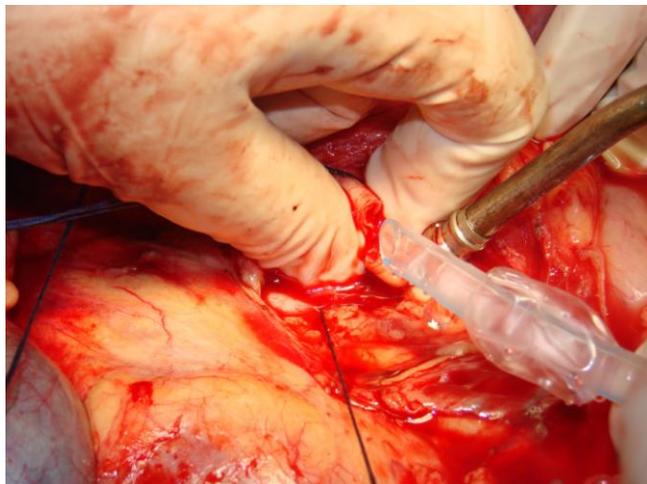


Fonte: Centro de Transplante de Fígado – UFC – doador # 10.

Em seguida, realizava-se heparinização sistêmica com 400UI/kg peso do doador. A aorta distal era ligada e uma cânula de perfusão tipo sonda de Levine número 20 era inserida, tendo-se o cuidado para não ultrapassar os óstios das artérias renais. A veia mesentérica inferior ou superior era ligada e canulada com uma sonda de Levine número 12, palpando-se a extremidade da sonda na veia porta acima da cabeça do pâncreas e abaixo da bifurcação portal. A aorta supra celíaca era ligada e a perfusão iniciada com a solução de preservação (1 litro de Celsior® pela porta + 3 litros de Collins pela aorta, seguido de mais 1 litro de Celsior® na cirurgia de banco). Em seguida, iniciava-se perfusão pela veia mesentérica. A

junção da veia cava com o átrio direito era seccionada na cavidade pericárdica para drenagem livre da solução de perfusão (Figura 4).

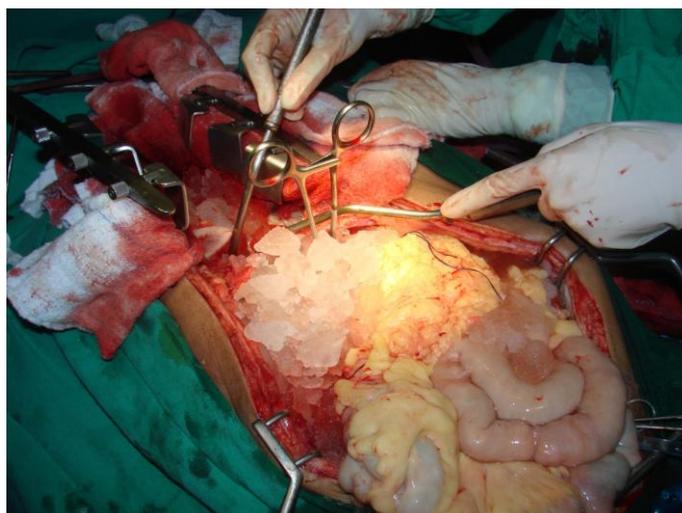
Figura 4. Canulação da aorta.



Fonte: Centro de Transplante de Fígado – UFC – doador # 10

A veia cava infrarrenal era ligada e seccionada para facilitar a drenagem das soluções de preservação. Nessa ocasião, os órgãos abdominais envolvidos no processo de captação eram resfriados com gelo (Figura 5).

Figura 5. Resfriamento dos órgãos abdominais.



Fonte: Centro de Transplante de Fígado – UFC – doador # 10

Após perfusão do enxerto, era avaliado o aspecto macroscópico, quanto a forma, bordos, qualidade da perfusão, textura e presença de esteatose. Se o cirurgião da captação julgasse que no enxerto havia mais de 60% de esteatose ou sua consistência fosse endurecida, o mesmo era descartado após comunicação à Central de Órgãos do Estado do Ceará. Caso contrário, a equipe cirúrgica era autorizada a iniciar a cirurgia do receptor.

A vesícula biliar era aberta e irrigada com ringer lactato gelado. Após o término da perfusão, o colédoco distal era seccionado. Em seguida, a artéria hepática era dissecada em direção da aorta com ligadura das artérias gastroduodenal, esplênica e gástrica esquerda. A artéria mesentérica superior era dissecada cerca de três centímetros distalmente à aorta, com o intuito de localizar uma possível variação anatômica (artéria hepática direita ramo da artéria mesentérica superior). A aorta era seccionada logo acima das artérias renais e abaixo do diafragma. As veias cavas infrarrenal e suprarrenal eram seccionadas. O enxerto hepático era retirado da cavidade abdominal com parte do diafragma direito. O fígado era colocado em um recipiente de inox sobre dois sacos plásticos contendo gelo triturado. Iniciava-se uma nova perfusão do enxerto com solução Celsior®, sendo 500 ml pela artéria hepática, 300 ml pela veia porta e 200 ml pelo colédoco.

Em seguida, era realizada a cirurgia de banco, consistindo no preparo final do enxerto. O tecido diafragmático era removido da veia cava supra-hepática e realizado ligadura das veias frênicas. A veia porta era separada do tecido conectivo até próximo à bifurcação. O tronco celíaco era dissecado até a artéria hepática comum, com ligadura das artérias esplênica e gástrica esquerda. Após a cirurgia de banco, o órgão era acondicionado em caixa térmica apropriada.

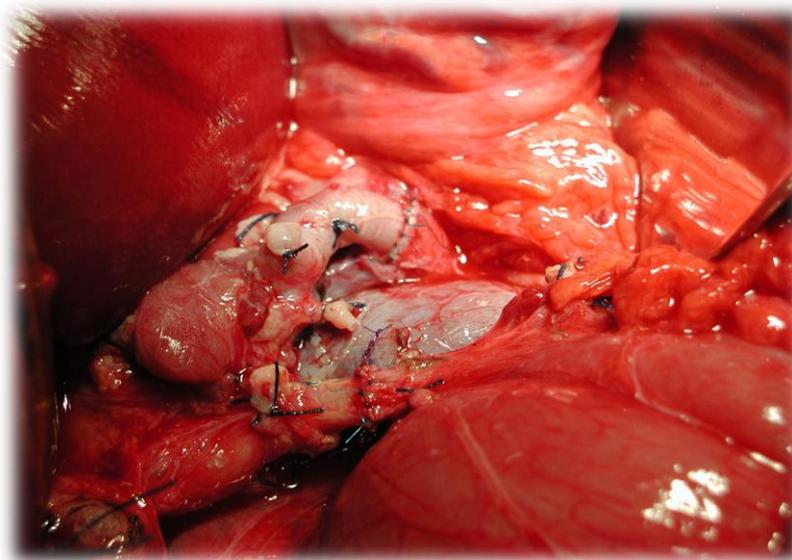
3.17 Hepatectomia do Receptor e Implante do Enxerto

A cirurgia do receptor foi realizada com uma incisão bicostal com extensão mediana. Após abertura da cavidade abdominal, o afastador com tração era posicionado para elevação dos rebordos costais e melhor exposição do fígado. O pedículo hepático era isolado com passagem de fita para manobra de *Pringle*, caso fosse necessário controle de sangramento. Em seguida, as artérias hepáticas e duto hepático eram dissecados e ligados logo acima da origem do duto cístico no colédoco. A veia porta era individualizada e exposta até a sua porção pancreática. Após abordagem do hilo hepático, o fígado era tracionado para a esquerda e separado da veia cava retro-hepática com ligadura proximal e distal de múltiplas pequenas veias hepáticas, incluindo a veia hepática direita inferior, quando presente (técnica de

piggyback). Era realizada a dissecação do ligamento dorsal da veia cava com posterior secção entre pinças vasculares, expondo a veia hepática direita para sua reparação. A fase anepática era iniciada pela interrupção do fluxo portal por meio da divisão deste vaso entre pinças vasculares. O segmento lateral esquerdo era retraído para a direita para exposição do lobo caudado e o peritônio era seccionado entre o caudado e a veia cava. A veia hepática direita era dividida o mais próximo possível do parênquima hepático após aposição de pinça vascular junto à veia cava. Uma pinça vascular longa e curva era posicionada no tronco da veia hepática média e esquerda, a qual era seccionada logo após a bifurcação, com retirada do órgão. Neste momento, procedia-se à hemostasia rigorosa do leito hepático e retroperitônio. Em seguida, uma pinça vascular específica longa e curva era posicionada transversalmente à cava com o cabo voltado para a esquerda, ocluindo, assim, as três veias hepáticas. Uma trava de segurança era posicionada na extremidade desta pinça, para evitar que durante o manuseio houvesse acidentes graves, como embolia gasosa e hemorragias, ocasionados pelo deslocamento desta pinça. Fazia-se, então, uma abertura comum na junção da veia hepática média e esquerda e da veia cava em direção à veia hepática direita.

O enxerto era posicionado sobre o campo operatório e a cirurgia iniciada pela anastomose entre a veia cava supra-hepática do enxerto e as três veias hepáticas do receptor. Em seguida, realizava-se a anastomose da veia porta com fio cirúrgico prolene 5.0 término-terminal, com fator de crescimento correspondente a 1/3 do diâmetro da veia porta. Antes do término da anastomose, uma sonda de *Levine* número 12 era introduzida na veia porta em direção ao fígado e iniciada a irrigação com 500ml de solução de soro fisiológico gelado, com a finalidade de evacuar, pela cava infra-hepática, resíduos das soluções de preservação que com altas concentrações de potássio. A veia cava infra-hepática do enxerto era ligada e o fígado revascularizado pela veia porta, terminando assim a fase anepática. A reconstrução arterial era realizada com fio prolene 7.0, pontos separados, com auxílio de lupas de magnificação 2.5X ou superior. Após término das anastomoses vasculares, realizava-se colecistectomia, seguida de reconstrução da via biliar principal, mediante anastomose coledocociana término-terminal sem dreno (Figura 6).

Figura 6. Anastomose arterial e coledocociana.



Fonte: Centro de Transplante de Fígado – UFC – doador # 10

3.18 Imunossupressão

O esquema-padrão de imunossupressão era duplo e baseado em tacrolimus e prednisona. Os níveis desejados do tacrolimus eram entre 8 e 12 ng/ml no primeiro mês. Caso o paciente apresentasse nefrotoxicidade (creatinina > 1,5mg/dl) pelo tacrolimus, a dose deste era diminuída em 50% , sendo associado micofenolato mofetil. A prednisona foi mantida por 6 meses.

3.19 Sobrevida

Considera-se sobrevida, neste estudo, o tempo de entrada do individuo no estudo (data do transplante) até a ocorrência do evento de interesse (óbito) ou até a censura (maio de 2012) das observações. Logo, este estudo passou a ser conduzido como uma coorte observacional e a sua análise de sobrevida foi pelo método de *Kaplan-Meier* (KAPLAN; MEIER, 1958; LEE; WEI e AMATO, 1992; KLEINBAUM 1995). Assim sendo, os intervalos de tempo não são fixos, mas determinados pelo aparecimento de uma falha. Esse é um método não paramétrico e a sua aplicação permite comparar um conjunto de curvas de sobrevida de categorias diversas de uma única variável independente. A comparação entre as curvas acumuladas de sobrevida entre diferentes categorias de uma mesma variável faz-se pelo teste de *log-rank*, baseado no

confronto direto entre os óbitos observados nos grupos e aqueles esperados (COX; OAKES, 1984; KLEINBAUM, 1995).

Em 1972, *Cox* desenvolveu um modelo de regressão semi paramétrico, também conhecido como modelo de riscos proporcionais de *Cox*. Com esta técnica, é possível avaliar o impacto de um conjunto de fatores prognósticos no tempo até a ocorrência do evento de interesse (COX; OAKES, 1984).

É fato que as complicações inerentes ao transplante e ao uso crônico de imunossupressores predispõe o paciente a maior incidência de infecções, neoplasias e aumento das complicações cardiovasculares. Logo, a sobrevida estudada dever ser a global, pois é difícil a distinção entre os óbitos. Além do mais, a transformação de 10% dos óbitos em censura acarreta aumento de 4%, 6% e 10% nas probabilidades com 1,3 e 5 anos de seguimento, interferindo nos resultados (SKLO; NIETO, 2004).

3.20 Análise Estatística

Foi utilizado o aplicativo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Os dados coletados foram submetidos a análises estatísticas descritivas e inferenciais, quando necessário.

Neste estudo, foram realizadas análises estatísticas descritivas de diversas variáveis, mediante cálculo de média, mediana, desvio-padrão, erro padrão, valor mínimo e máximo, quando necessário.

Utilizou-se do *t-Student* para amostras independentes, considerando o p-valor $\leq 0,05$ estatisticamente significativa.

O Teste do Qui-quadrado de independência foi aplicado nas variáveis qualitativas, considerando-se uma probabilidade de erro de tipo I (alfa) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

O teste de *logrank* foi aplicado para as curvas de *Kaplan-Meier*, avaliando a diferença de sobrevivência entre os grupos estudados. Considerou-se uma probabilidade de erro do tipo I (alfa) de 0,05.

Foi utilizada Regressão *Cox* para analisar o efeito das seguintes covariáveis: idade do doador ≥ 65 anos, idade do receptor ≥ 65 anos, hepatite fulminante, presença de esteatose no enxerto se $> 30\%$, TIQ ≥ 55 minutos, TIF \geq minutos, *MELD* calculado ≥ 25 , hemodiálise em até 30 dias do transplante e uso de algum hemoderivado. A variável dependente foi o estado do enxerto ou do paciente. O estado modelado foi a perda do enxerto ou a perda do paciente. Os problemas de multicolinearidade foram analisados pelos cálculos de estatística dos fatores de inflação, revelando que não houve nenhum problema de multicolinearidade. A análise de *outliers* multivariados revelou observações com distância de *Mahalanobis* superior a 22.5, sugerindo que 1,9% das observações é de *outliers* multivariados, logo se mantém o modelo por se tratar de observação clínica. Em virtude do reduzido número de não respostas (*missing values*), inferior a 5%, não foi utilizado nenhum método de imputação artificial de dados; logo, utilizou-se o próprio procedimento do SPSS para apagar os casos que expressassem valor omissos em algum dos preditores.

4. RESULTADOS

4.1 Doador

Foram incluídos neste estudo 555 doadores de fígado no período de 18 de maio de 2002 a 28 de maio de 2011, sendo 553 provenientes de doadores falecidos e dois de doadores vivos com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), sendo realizados 555 transplantes em 527 pacientes. A média de idade desses doadores foi de 34,75 anos com erro-padrão (EP) de $\pm 0,650$. O doador mais jovem tinha dois anos e o mais idoso 75 anos.

Quanto ao sexo do doador, a maioria (68%) era do sexo masculino.

A principal causa de óbito dos doadores foi o TCE (60%), seguido do AVC em 35% dos casos.

Quanto ao grupo sanguíneo (GS), 52% eram GS O, 36% GS A, 9% GS B e 3% do GS AB.

Quanto a bioquímica dos doadores foram considerados os níveis séricos de sódio, que apresentaram média de 153,63 mg/dl, variando de 125 a 208mg/dl e com EP de $\pm 0,667$. As enzimas hepáticas representadas por AST e ALT exibiam uma média de 103,58 UI/L (2-1641) com EP $\pm 6,276$ e 68,18 UI/L (2-1465) com EP $\pm 4,204$, respectivamente.

Quinhentos e trinta e três (96%) doadores tinham esteatose menor do que 30%. Quinze (2,7%) pacientes mostraram esteatose entre 30 e 60%. Somente sete (1,3%) pacientes tinham esteatose maior do que 60% (Tabela 4).

Tabela 4. Perfil dos doadores de fígado utilizados durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 (n = 555).

Idade (anos)	34,75± 0,650
Sexo	M: 68% (378) F: 32% (177)
Causa do Óbito	TCE: 60% (333) AVC: 35% (194) Outras: 5% (28)
Grupo Sanguíneo	O: 52% (290) A: 36% (197) B: 9% (52) AB: 3% (16)
Sódio Sérico (mg/dl)	153,63± 0,667
AST (UI/L)	103,58± 6,276
ALT (UI/L)	68,18± 4,204
Grau de Esteatose do Enxerto (%)	< 30%: 96% (533) 30-60%: 2,7% (15) ≥ 60%: 1,3% (7)

Obs. Os dados estão expressos em média ± EP ou %(n).

4.1.1 A idade do doador

A idade do doador foi categorizada em menor do que 60 anos *versus* igual ou superior a 60 anos; menor do que 65 anos *versus* igual ou superior a 65 anos e menor do que 70 anos *versus* igual ou superior a 70 anos, sendo analisada sobrevida do enxerto e do paciente.

Observa-se na tabela 5 que no presente estudo, a sobrevida de 554 enxertos foi avaliada quanto à idade dos doadores (houve perda de 1 valor), dos quais 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 198 doadores tinham idade inferior 60 anos e nove com idade igual ou superior a 60 anos; e 347 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 322 doadores com idade inferior a 60 anos e 25 com idade igual ou superior a 60 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a idade menor do que 60 anos *versus* idade igual ou superior a 60 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 1,380$; $p = 0,240$). Quando avaliada a sobrevida do enxerto em relação à idade do doador menor do que 65 anos *versus* idade igual ou superior a 65 anos, observou-se que 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 202 doadores tinham idade inferior a 65 anos e cinco com idade igual ou superior a 65 anos; e 347 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 336 com idade inferior a 65 anos e 11 com idade igual ou superior a 65 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a idade menor do que 65 anos *versus* idade igual ou superior a 65 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,183$; $p = 0,669$). Quando comparada a sobrevida do enxerto e categorizada a idade do doador em até 70 anos *versus* idade igual ou superior a 70 anos; 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 207 doadores tinham idade inferior 70 anos e nenhum com idade igual ou superior a 70 anos, e 347 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 345 com idade inferior a 70 anos e dois com idade igual ou superior a 70 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a idade menor do que 70 anos *versus* maior igual a 70 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,231$; $p = 0,534$).

Tabela 5. Análise da sobrevida do enxerto quanto à idade do doador.

Idade do Doador Categorizada	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 60 anos	520	198	322	0,240
≥ 60 anos	34	9	25	
< 65 anos	538	202	336	0,669
≥ 65 anos	16	5	11	
< 70 anos	549	207	342	0,534
≥ 70 anos	5	0	5	

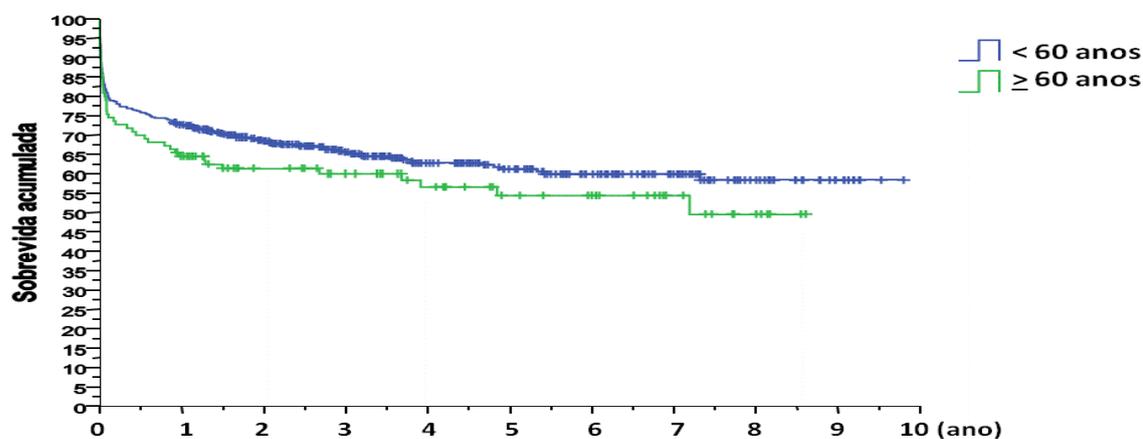
Gráfico 1. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando a idade do doador em < 60 anos versus ≥ 60 anos ($p > 0,05$).

Gráfico 2. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando a idade do doador em < 65 anos versus ≥ 65 anos ($p > 0,05$).

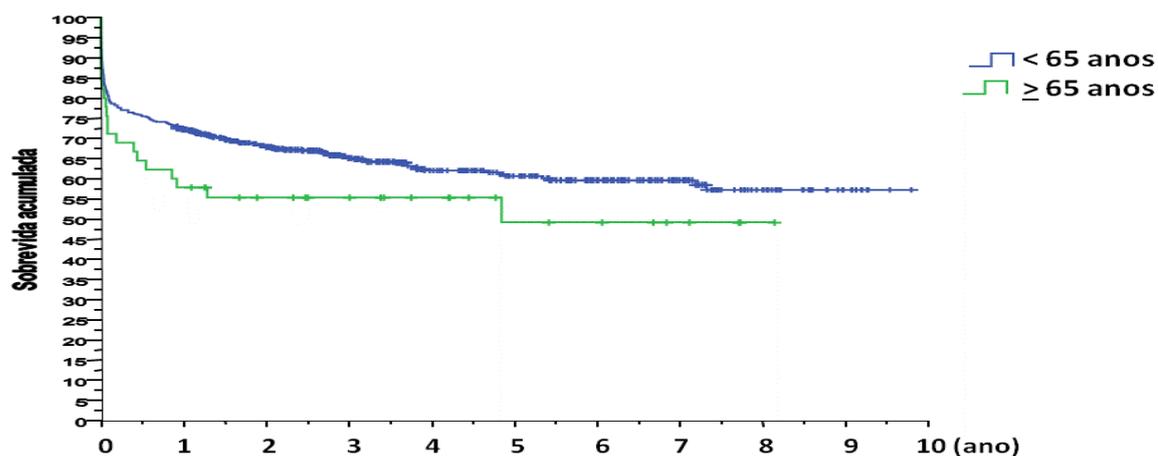
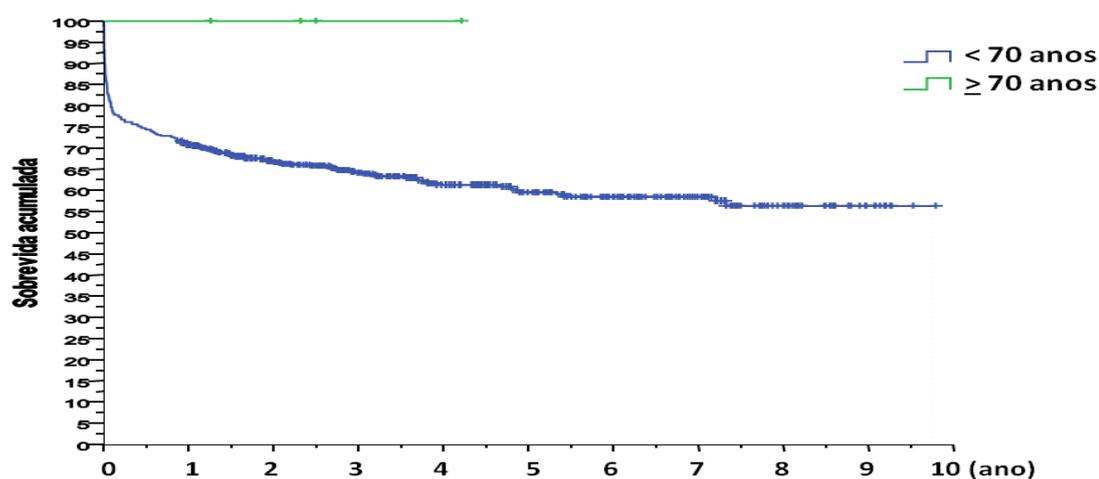


Gráfico 3. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando a idade do doador em < 70 anos versus ≥ 70 anos ($p > 0,05$).



Observa-se na tabela 6, que no estudo, a sobrevida de 526 pacientes foi avaliada quanto à idade dos doadores (houve perda de 1 valor), dos quais 179 desenvolveram o evento (óbito no período), sendo que 170 doadores tinham idade inferior a 60 anos e nove com idade igual ou superior a 60 anos; e 347 foram censurados (não houve óbito até o final do período), sendo 322 doadores com idade inferior a 60 anos e 25 com idade igual ou superior a 60 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a idade menor do que 60 anos *versus* idade igual ou superior a 60 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,607$; $p = 0,436$). Quando avaliada a sobrevida do paciente em relação à idade do doador menor do que 65 anos *versus* idade igual ou superior a 65 anos, observa-se que 180 desenvolveram o evento (óbito no período), sendo que 175 doadores tinham idade inferior 65 anos e cinco com idade igual ou superior a 65 anos; e 347 foram censurados (não houve óbito até o final do período), sendo 336 com idade inferior a 65 anos e 11 com idade igual ou superior a 65 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a idade menor do que 65 anos *versus* idade igual ou superior a 65 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,020$; $p = 0,887$). Quando comparada a sobrevida do paciente e categorizada a idade do doador em até 70 anos *versus* idade igual ou superior a 70 anos, observa-se que 527 pacientes foram avaliados, dos quais 180 desenvolveram o evento (óbito no período), sendo que 180 com idade inferior 70 anos e nenhum com idade igual ou superior a 70 anos; e 347 foram censurados (não houve óbito até o final do período), sendo 342 com idade inferior a 70 anos e cinco com idade igual ou superior a 70 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a idade menor do que 70 anos *versus* idade maior igual a 70 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 1,884$; $p = 0,170$).

Tabela 6. Análise da sobrevida do **paciente** quanto à **idade do doador**.

Idade do Doador	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
< 60 anos	492	170	322	0,436
≥ 60 anos	34	9	25	
< 65 anos	511	175	336	0,887
≥ 65 anos	16	5	11	
< 70 anos	522	180	342	0,170
≥ 70 anos	5	0	5	

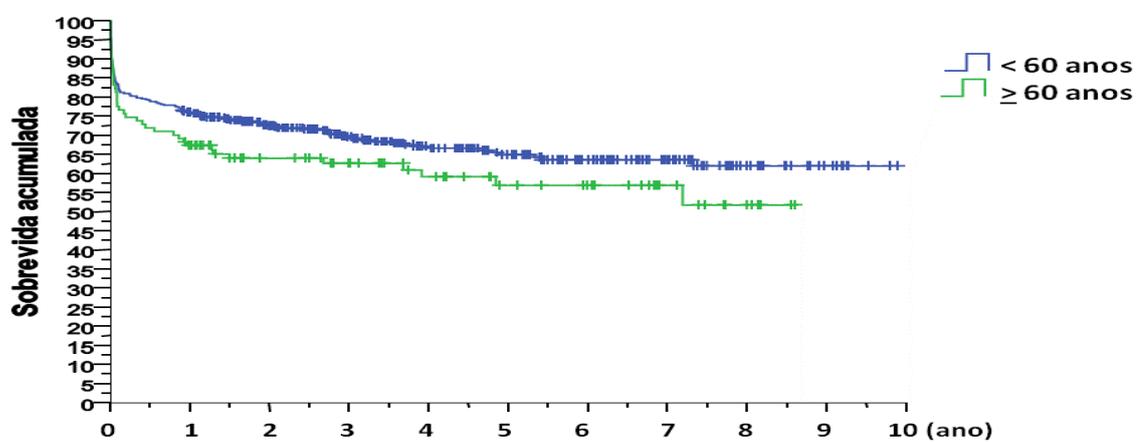
Gráfico 4. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando a idade do doador em < 60 anos *versus* ≥ 60 anos ($p > 0,05$).

Gráfico 5. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando a idade do doador em < 65 anos versus ≥ 65 anos ($p > 0,05$).

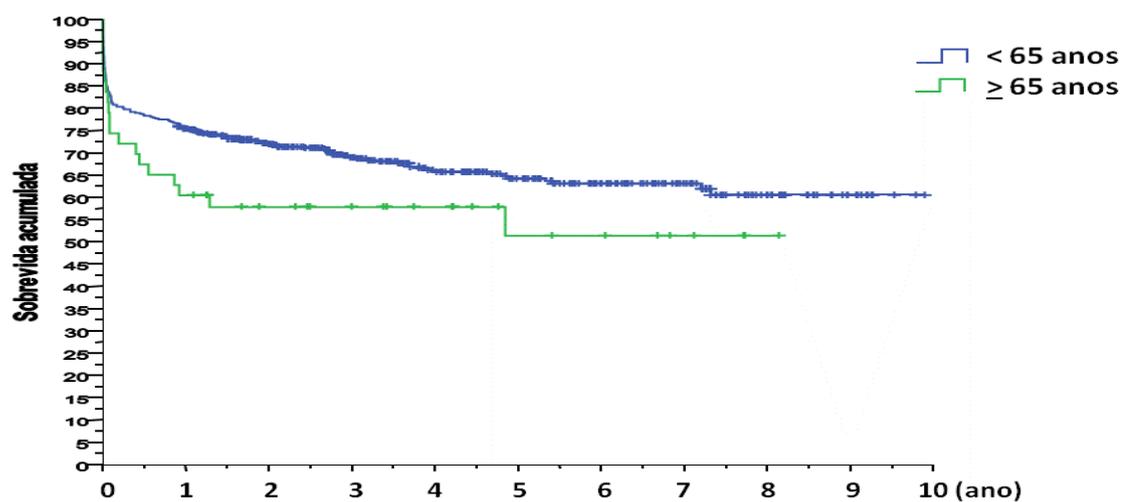
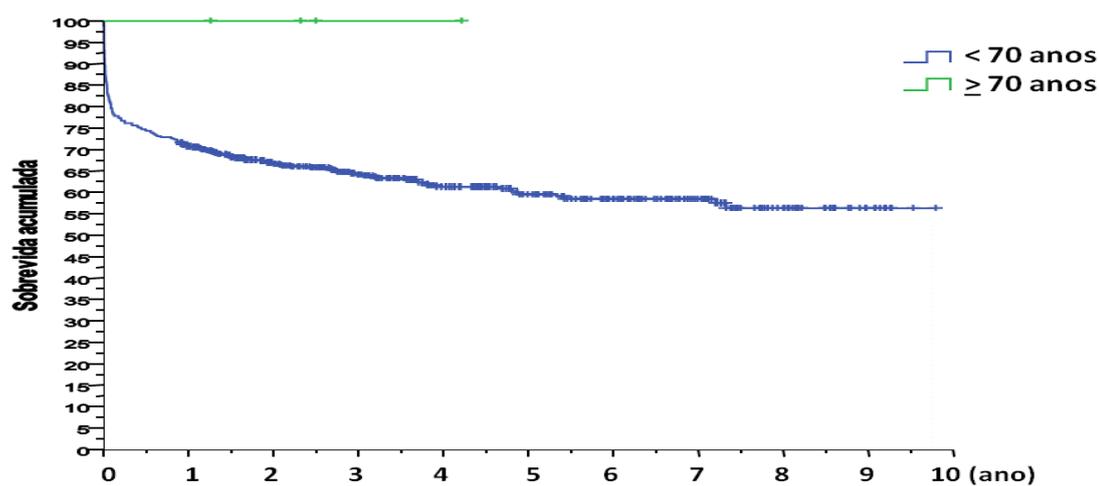


Gráfico 6. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando a idade do doador em < 70 anos versus ≥ 70 anos ($p > 0,05$).



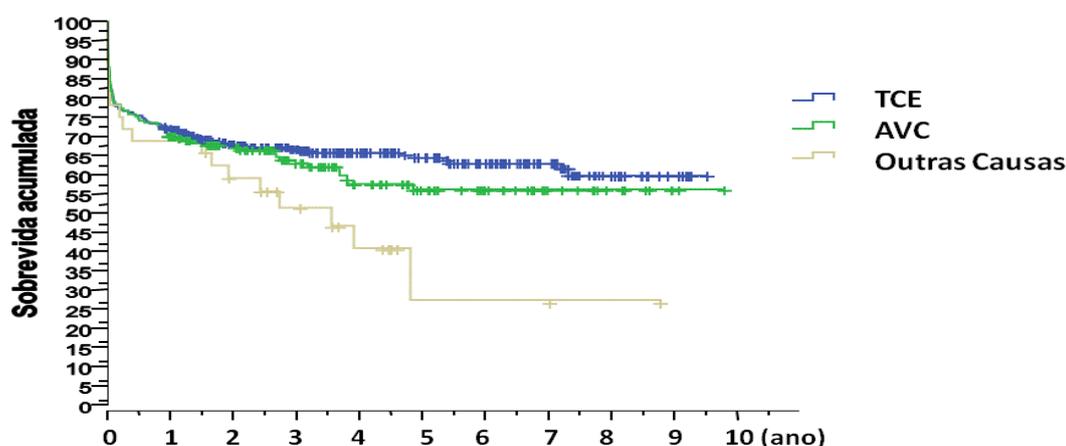
4.1.2 Causa do óbito do doador

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação à causa do óbito do doador se TCE, AVC ou outras causas, foram observados os seguintes resultados (houve perda de 1 valor). 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 117 doadores foram vítimas de TCE, 72 de AVC e 18 de outras causas. 347 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 216 doadores vítimas de TCE, 117 de AVC e 14 de outras causas. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à causa do óbito do doador, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 4,745$; $p = 0,093$) (Tabela 7).

Tabela 7. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto à **causa do óbito do doador**.

Causa do óbito do doador	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
TCE	333	117	216	0,093
AVC	189	72	117	
OUTROS	32	18	14	

Gráfico 7. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando a causa do óbito do doador: TCE x AVC x Outras Causas ($p > 0,05$).

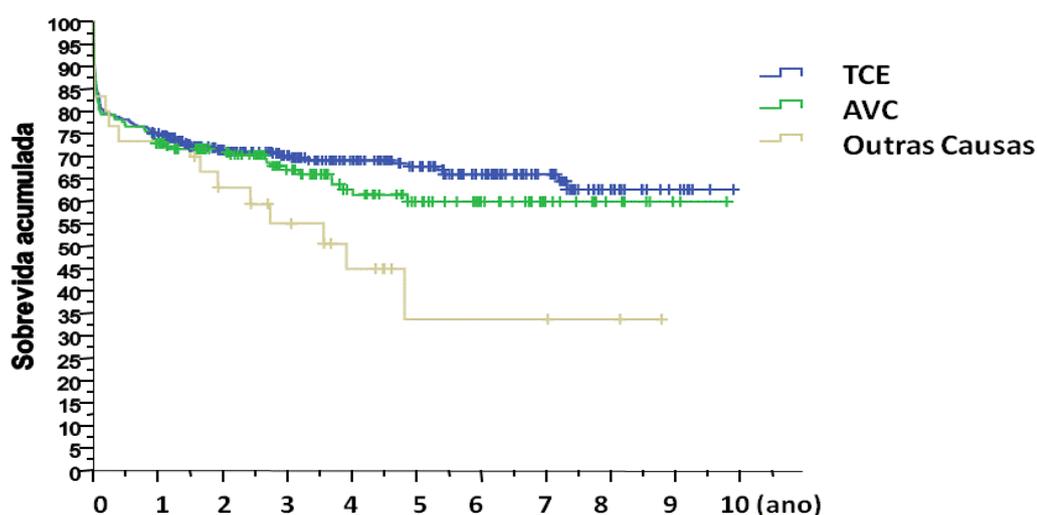


Quando analisada a sobrevida do paciente em relação à causa do óbito do doador se TCE, AVC ou outras causas verifica-se os seguintes resultados (houve perda de 1 valor). 179 desenvolveram o evento (óbito no período), sendo que 99 doadores foram vítimas de TCE, 64 de AVC e 16 de outras causas; 347 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 213 doadores vítimas de TCE, 120 de AVC e 14 de outras causas. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação à causa do óbito do doador, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 4,675$; $p = 0,097$) (Tabela 8).

Tabela 8. Análise da sobrevida do **paciente** quanto à **causa do óbito do doador**.

Causa do óbito do doador	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
TCE	312	99	213	0,097
AVC	184	64	120	
OUTROS	30	16	14	

Gráfico 8 . Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando a causa do óbito do doador: TCE x AVC x Outras Causas ($p > 0,05$).



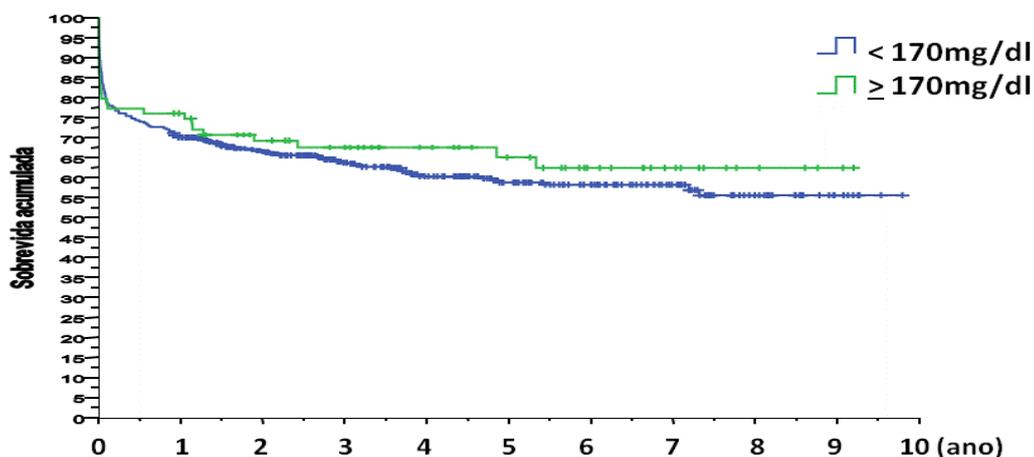
4.1.3 Sódio sérico do doador

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação ao sódio sérico do doador categorizado em menor do que 170mg/dl *versus* igual ou superior a 170mg/dl (houve perda de 8 valores), foram obtidos os seguintes resultados; 205 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 180 doadores tinham sódio menor do que 170mg/dl e 25 tinham sódio igual ou superior a 170mg/dl; 342 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 302 doadores tinham sódio menor do que 170mg/dl e 40 tinham sódio igual ou superior a 170mg/dl. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a ao sódio sérico categorizado, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,024$; $p = 0,877$) (Tabela 9).

Tabela 9. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **nível sérico de sódio do doador**.

Nível sérico de sódio do doador (mg/dl)	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 170	482	180	302	0,877
≥ 170	65	25	40	

Gráfico 9. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando o sódio sérico do doador em , 170mg/dl) ($p > 0,05$).

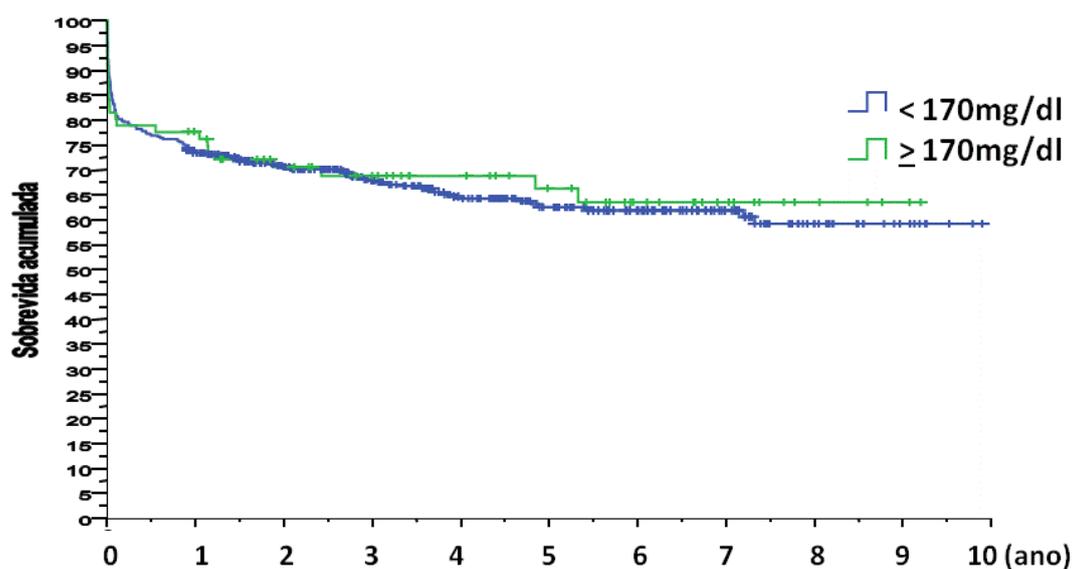


Quando analisada a sobrevida do paciente em relação ao sódio sérico do doador categorizado em menor do que 170mg/dl *versus* igual ou superior a 170mg/dl (houve perda de 8 valores), foram notados os seguintes resultados; 178 desenvolveram o evento (óbito no período), sendo que 155 doadores tinham sódio menor do que 170mg/dl e 23 tinham sódio igual ou superior a 170mg/dl; 341 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 302 doadores tinham sódio menor do que 170mg/dl e 39 tinham sódio igual ou superior a 170mg/dl. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao sódio sérico categorizado, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,214$; $p = 0,644$) (Tabela 10).

Tabela 10. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **nível sérico de sódio do doador**.

Nível sérico de sódio do doador (mg/dl)	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
< 170	457	155	302	0,644
≥ 170	62	23	39	

Gráfico 10. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando o sódio sérico do doador em 170mg/dl) ($p > 0,05$).



4.1.4 Aminotransferases do doador

Os valores séricos das aminotransferases dos doadores (AST e ALT) foram categorizados em menor do que 150UI/L *versus* igual ou superior a 150UI/L e em menor do que 500UI/L *versus* igual ou superior a 500UI/L, sendo analisada a sobrevida do enxerto e do paciente.

Observa-se na tabela 11 a sobrevida de 537 enxertos (houve perda de 18 valores); 202 enxertos desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 165 doadores tinham AST menor do que 150UI/L e 37 tinham AST igual ou superior a 150UI/L; 195 doadores tinham AST menor do que 500UI/L e 7 tinham AST igual ou superior a 500UI/L; 335 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 279 doadores tinham AST menor do que 150UI/L e 56 tinham AST igual ou superior a 150UI/L. 330 doadores tinham AST menor do que 500UI/L e 5 tinham AST igual ou superior a 500UI/L. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação aos níveis séricos de AST menor do que 150UI/L *versus* AST igual ou superior a 150UI/L e níveis séricos de AST menor do que 500UI/L *versus* AST igual ou superior a 500UI/L não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,380$; $p = 0,538$ e $\logrank = 2,375$; $p = 0,123$, respectivamente).

Observa-se na tabela 11 a sobrevida de 535 enxertos (houve perda de 20 valores); 203 enxertos desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 182 doadores tinham ALT menor do que 150UI/L e 21 tinham ALT igual ou superior a 150UI/L. 201 doadores tinham ALT menor do que 500UI/L e 2 tinham ALT igual ou superior a 500UI/L; 332 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 311 doadores tinham ALT menor do que 150UI/L e 21 tinham ALT igual ou superior a 150UI/L. 330 doadores tinham ALT menor do que 500UI/L e 2 tinham ALT igual ou superior a 500UI/L. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação aos níveis séricos de ALT menor do que 150UI/L *versus* ALT igual ou superior a 150UI/L, e níveis séricos de ALT menor do que 500UI/L *versus* ALT igual ou superior a 500UI/L, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 2,725$; $p = 0,099$ e $\logrank = 0,084$; $p = 0,772$, respectivamente).

Tabela 11. Análise da sobrevida do enxerto quanto ao nível sérico de AST e ALT.

Nível sérico de AST e ALT (UI/L)	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
AST < 150	444	165	279	0,538
≥ 150	93	37	56	
< 500	525	195	330	0,123
≥ 500	12	7	5	
ALT < 150	493	182	311	0,099
≥ 150	42	21	21	
< 500	531	201	330	0,772
≥ 500	4	2	2	

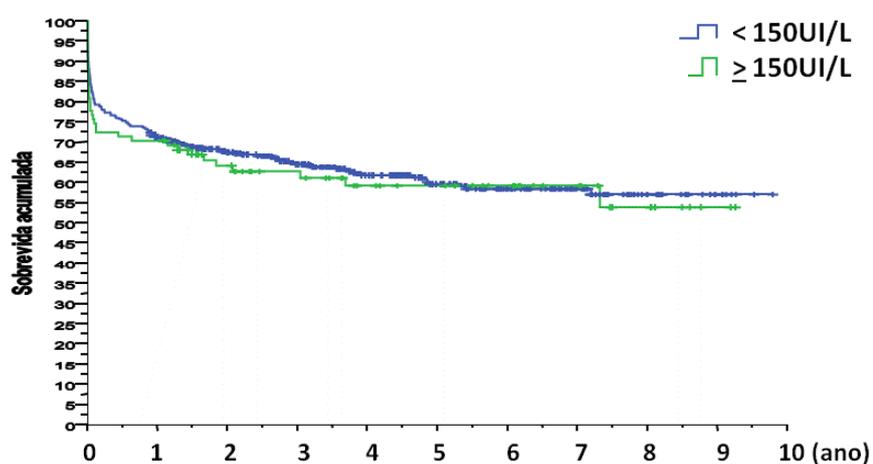
Gráfico 11. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando AST do doador em < 150UI/L versus ≥ 150 UI/L ($p > 0,05$).

Gráfico 12. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando AST do doador em $< 500\text{UI/L}$ versus $\geq 500\text{UI/L}$ ($p > 0,05$).

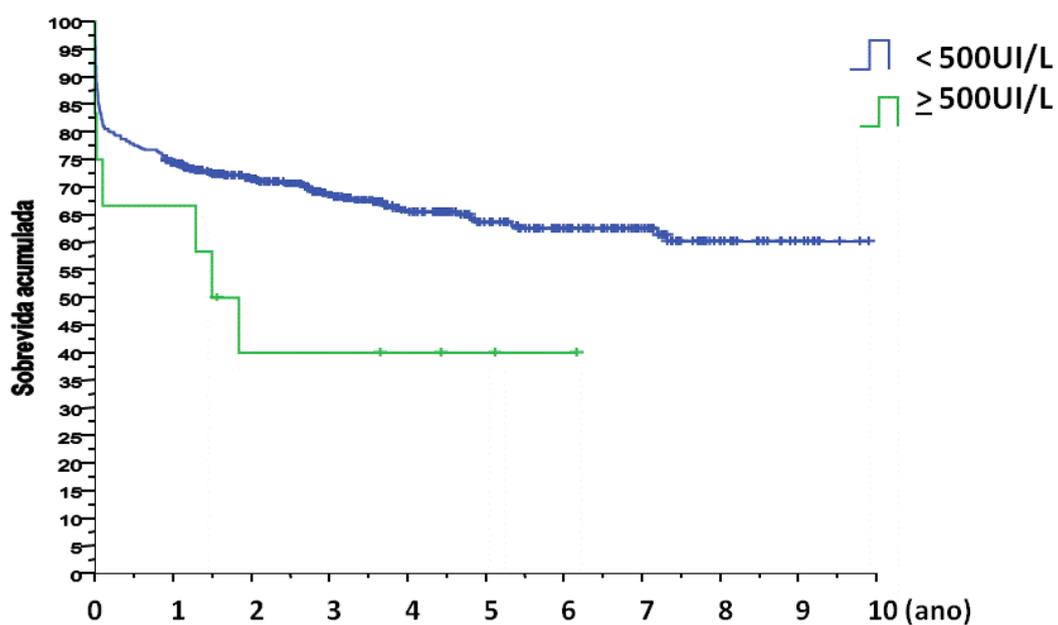


Gráfico 13. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando ALT do doador em $< 150\text{UI/L}$ versus $\geq 150\text{UI/L}$ ($p > 0,05$).

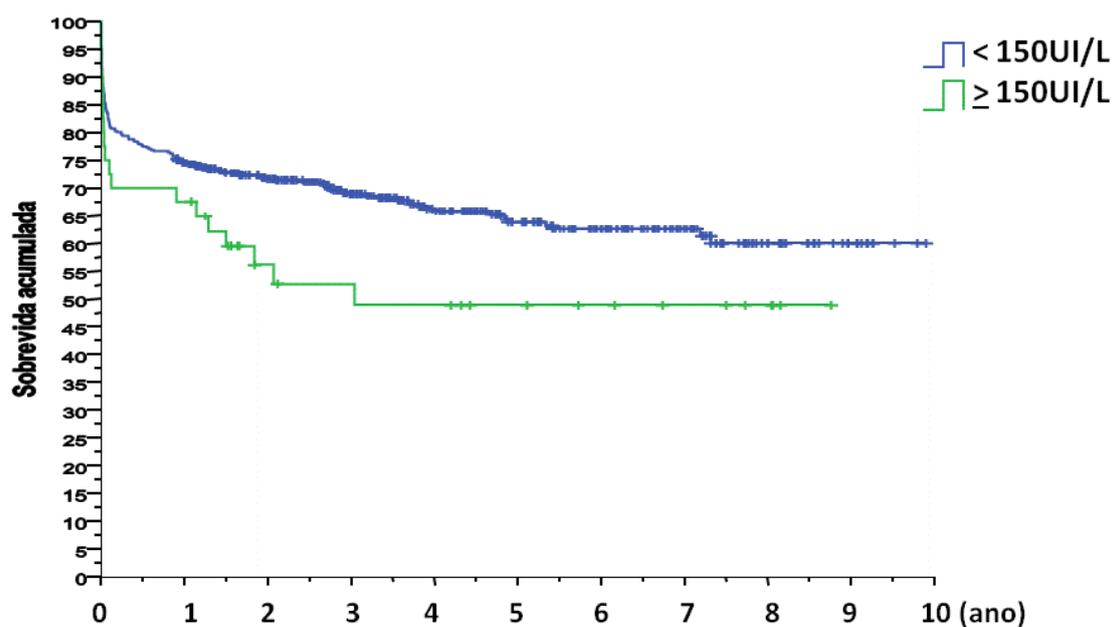
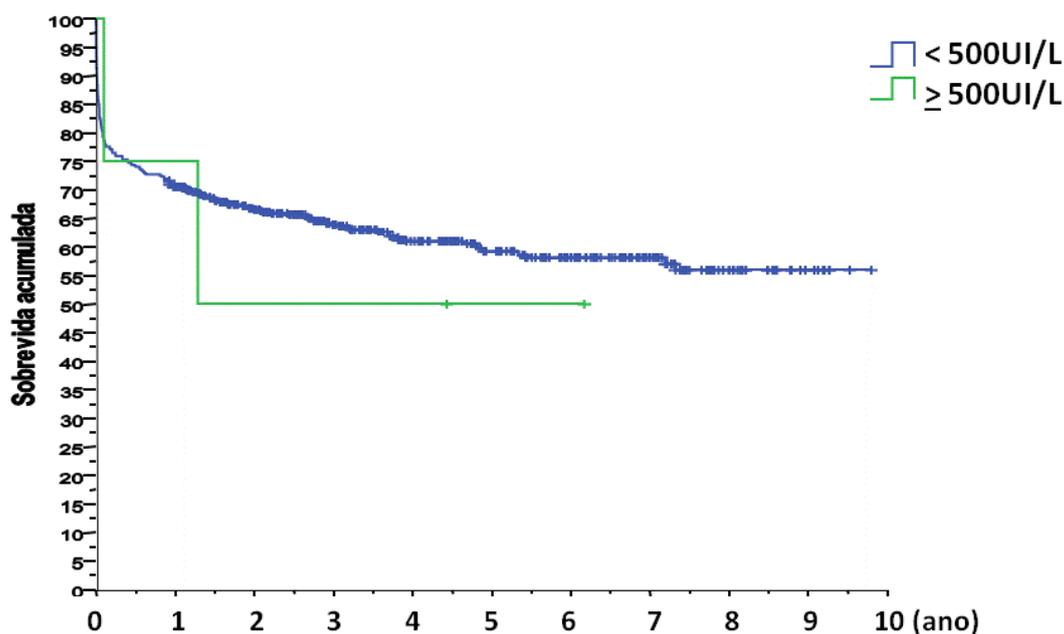


Gráfico 14. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando ALT do doador em $< 500\text{UI/L}$ versus $\geq 500\text{UI/L}$ ($p > 0,05$).



Observa-se na tabela 12 a sobrevida de 511 pacientes (houve perda de 16 valores); 175 pacientes desenvolveram o evento (óbito no período), sendo que 142 doadores tinham AST menor do que 150UI/L e 33 tinham AST igual ou superior a 150UI/L; 168 doadores tinham AST menor do que 500UI/L e 7 tinham AST igual ou superior a 500UI/L; 336 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 281 doadores tinham AST menor do que 150UI/L e 55 tinham AST igual ou superior a 150UI/L; 331 doadores tinham AST menor do que 500UI/L e 5 tinham AST igual ou superior a 500UI/L. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação aos níveis séricos de AST menor do que 150UI/L versus AST igual ou superior a 150UI/L e níveis séricos de AST menor do que 500UI/L versus AST igual ou superior a 500UI/L, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,731$; $p = 0,392$ e $\text{logrank} = 3,661$; $p = 0,057$, respectivamente).

Observa-se na tabela 12 a sobrevida de 511 pacientes (houve perda de 16 valores); 176 pacientes desenvolveram o evento (óbito no período), sendo que 157 doadores tinham ALT menor do que 150UI/L e 19 tinham ALT igual ou superior a 150UI/L; 506 doadores tinham ALT menor do que 500UI/L e 4 tinham ALT igual ou superior a 500UI/L. 334 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 313

doadores tinham ALT menor do que 150UI/L e 21 tinham ALT igual ou superior a 150UI/L; 332 doadores tinham ALT menor do que 500UI/L e 2 tinham ALT igual ou superior a 500UI/L. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação aos níveis séricos de ALT menor do que 150UI/L *versus* ALT igual ou superior a 150UI/L e níveis séricos de ALT menor do que 500UI/L *versus* ALT igual ou superior a 500UI/L, não houve diferença estatisticamente significativa (*logrank* = 3,214; *p* = 0,073 e *logrank* = 0,210 ; *p* = 0,646, respectivamente).

Tabela 12. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **nível sérico de AST e ALT**.

Nível sérico de AST e ALT (UI/L)	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
AST < 150	423	142	281	0,392
≥ 150	88	33	55	
< 500	499	168	331	0,057
≥ 500	12	7	5	
ALT < 150	470	157	313	0,073
≥ 150	40	19	21	
< 500	506	174	332	0,646
≥ 500	4	2	2	

Gráfico 15. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando AST do doador em < 150 UI/L versus ≥ 150 UI/L ($p > 0,05$).

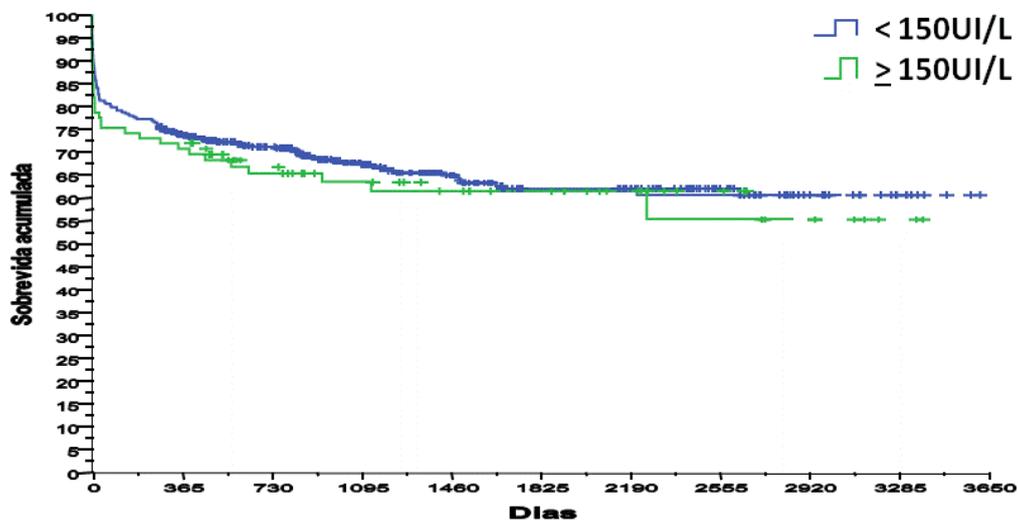


Gráfico 16. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando AST do doador em < 500 UI/L versus ≥ 500 UI/L ($p > 0,05$).

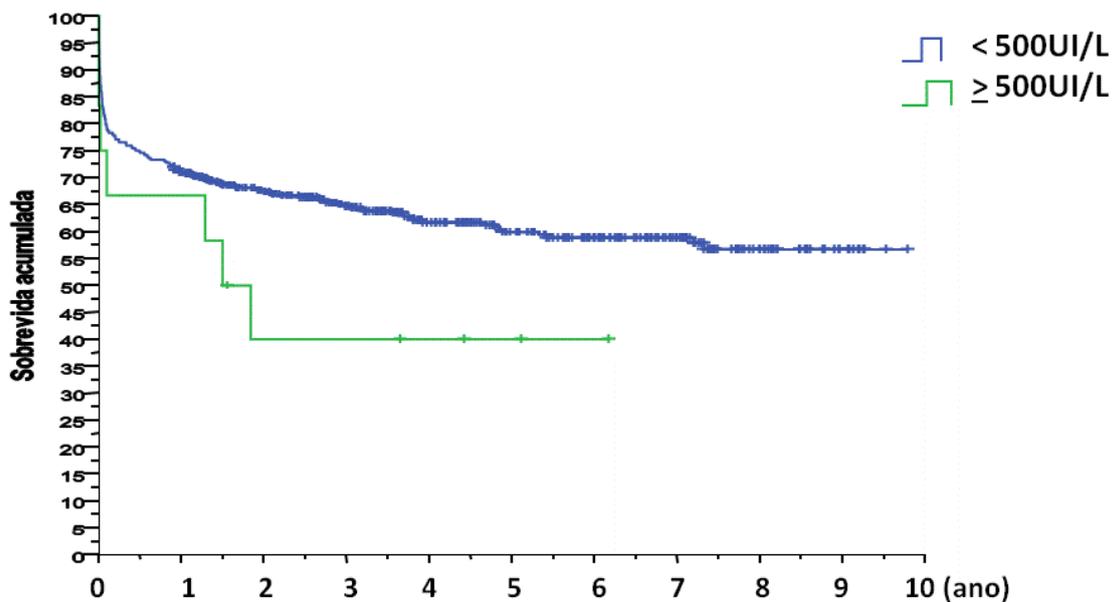


Gráfico 17. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando ALT do doador em $< 150\text{UI/L}$ versus $\geq 150\text{UI/L}$ ($p > 0,05$).

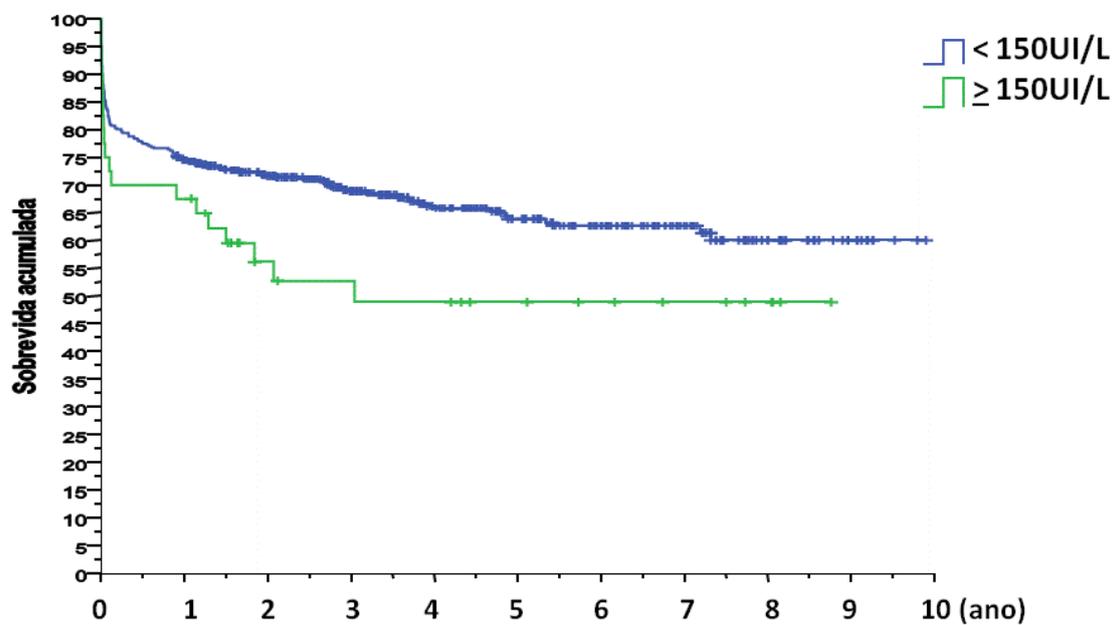
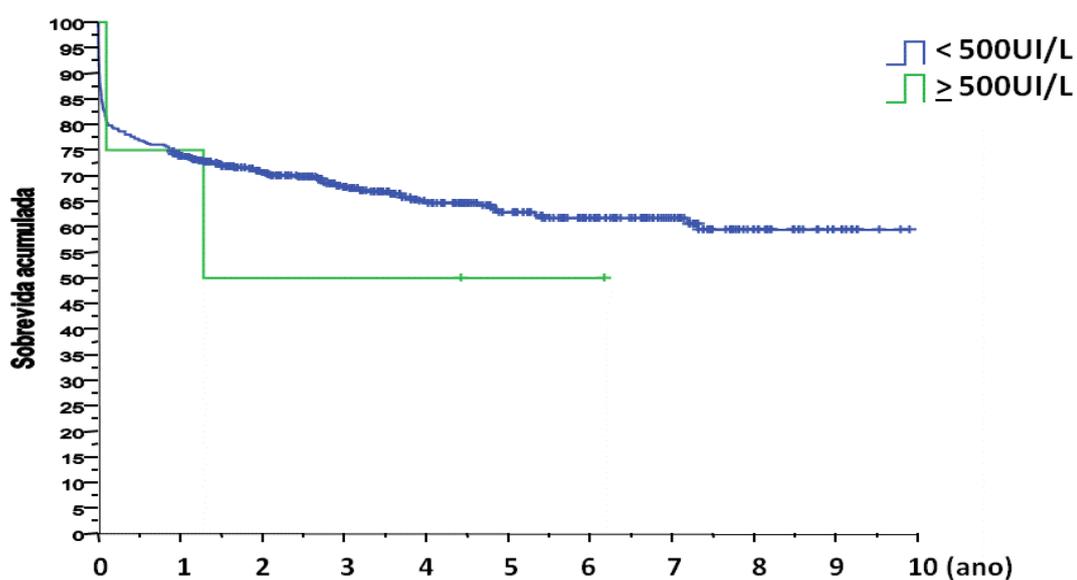


Gráfico 18. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando ALT do doador em $< 500\text{UI/L}$ versus $\geq 500\text{UI/L}$ ($p > 0,05$).



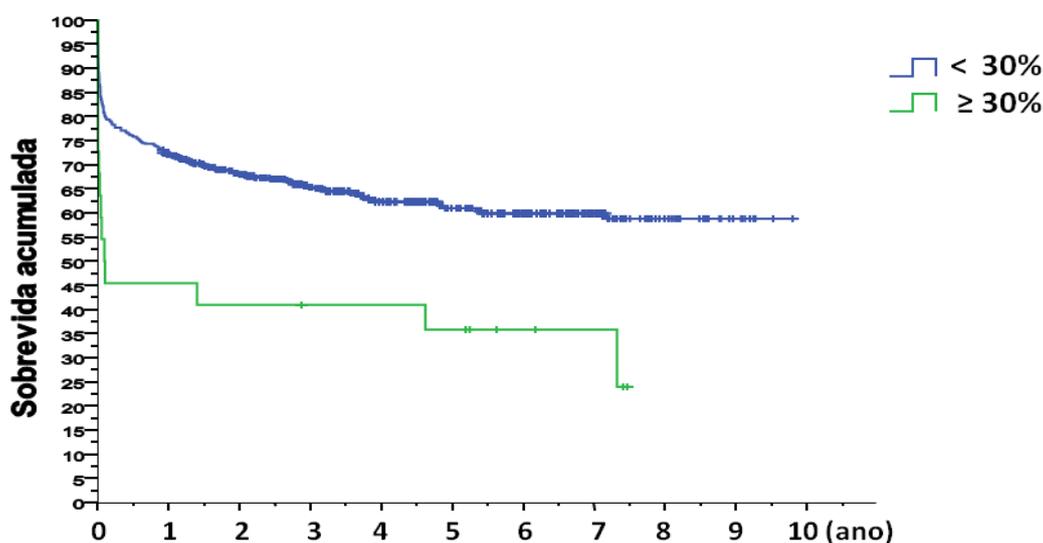
4.1.5 Esteatose do enxerto

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação ao grau de esteatose hepática do enxerto categorizado em menor do que 30% *versus* igual ou superior a 30%, foram obtidos os seguintes resultados; 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 192 doadores tinham esteatose menor do que 30% e 15 tinham esteatose igual ou superior a 30%; 348 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 341 doadores tinham esteatose menor do que 30% e 7 tinham esteatose igual ou superior a 30%. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a esteatose categorizada, houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 11,321$; $p < 0,001^*$) (Tabela 13).

Tabela 13. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **grau de esteatose**.

Grau de Esteatose (%)	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 30%	533	192	341	< 0,001*
≥ 30%	22	15	7	

Gráfico 19. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x ≥30% ($p < 0,05^*$).

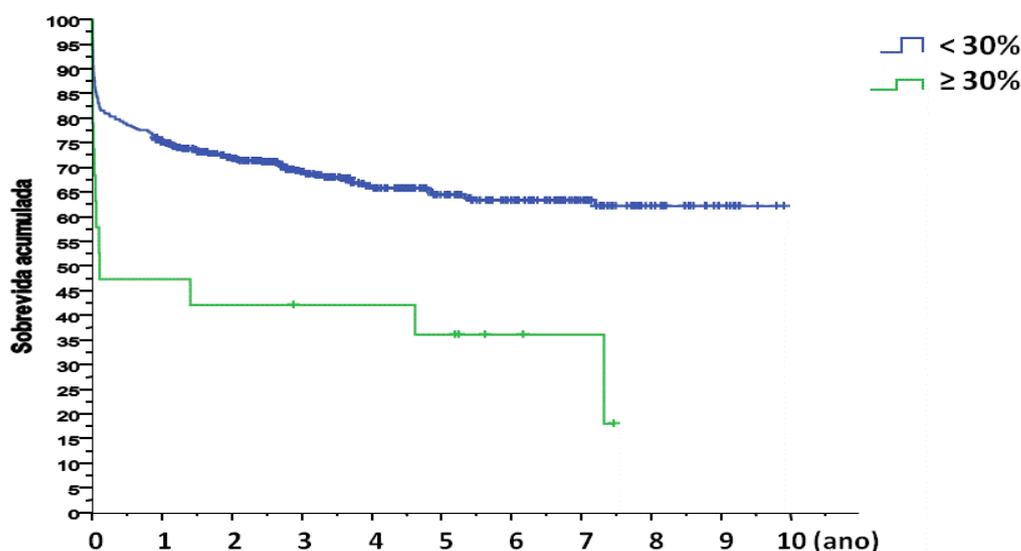


Quando analisada a sobrevida do paciente em relação ao grau de esteatose hepática do enxerto categorizado em menor do que 30% *versus* igual ou superior a 30%, observaram-se os seguintes resultados; 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 166 doadores tinham esteatose menor do que 30% e 13 tinham esteatose igual ou superior a 30%; 348 enxertos foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 342 doadores tinham esteatose menor do que 30% e 6 tinham esteatose igual ou superior a 30%. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a esteatose categorizada, houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 12,238$; $p < 0,001^*$) (Tabela 14).

Tabela 14. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **grau de esteatose**.

Grau de Esteatose (%)	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
< 30%	508	166	342	< 0,001*
≥ 30%	19	13	6	

Gráfico 20. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x ≥30% ($p < 0,05^*$).

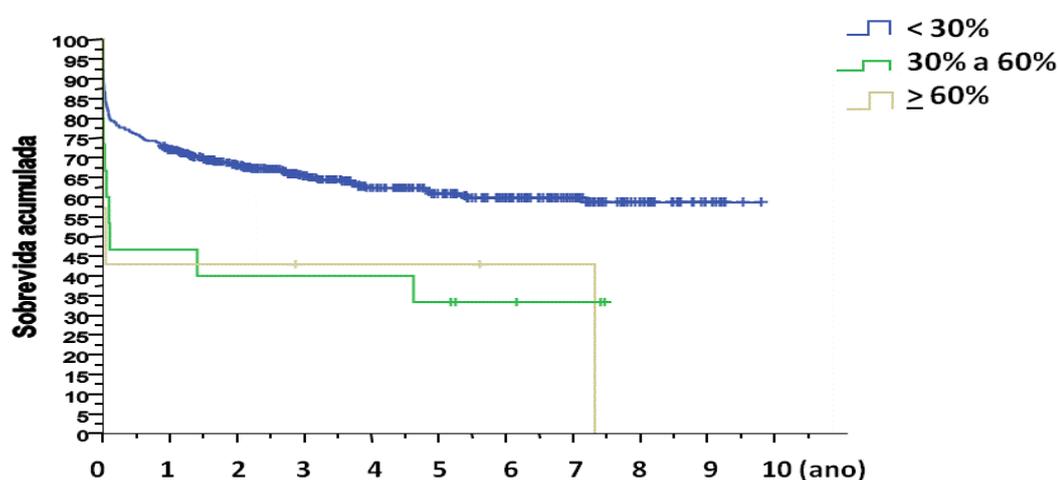


Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação ao grau de esteatose hepática do enxerto, categorizado em menor do que 30%, entre 30-60% e igual ou superior a 60%, foram observados os seguintes resultados; 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 192 enxertos tinha esteatose menor do que 30%, 10 entre 30-60% e 5 igual ou superior a 60%; 348 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 341 com esteatose menor do que 30%, 5 com esteatose entre 30-60% e 2 com esteatose igual ou superior a 60%. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a esteatose do enxerto categorizada em menor do que 30%, entre 30-60% e igual ou superior a 60%, houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 11,720$; $p = 0,003^*$) (Tabela 15).

Tabela 15. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **grau de esteatose**.

Grau de Esteatose (%)	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 30%	533	192	341	0,003*
30-60%	15	10	5	
≥ 60%	7	5	2	

Gráfico 21. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x 30-60% x ≥ 60% ($p < 0,05^*$).

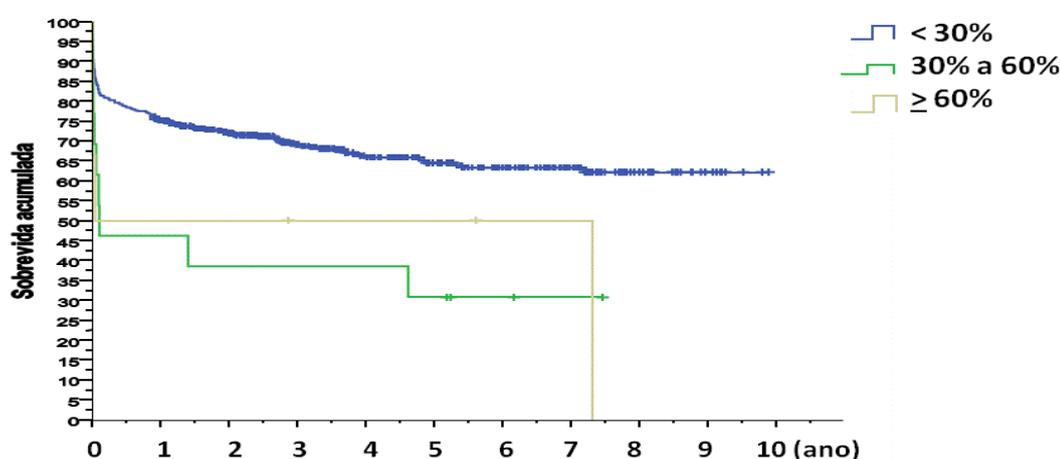


Quando analisada a sobrevida do paciente em relação ao grau de esteatose hepática do enxerto, categorizado em menor do que 30%, entre 30-60% e igual ou superior a 60%, foram observados os seguintes resultados; 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 166 enxertos tinha esteatose menor do que 30%, 9 entre 30-60% e 4 igual ou superior a 60%; 348 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 342 com esteatose menor do que 30%, 4 com esteatose entre 30-60% e 2 com esteatose igual ou superior a 60%. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a esteatose do enxerto categorizada em menor do que 30%, entre 30-60% e igual ou superior a 60%, houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 12,239$; $p = 0,002^*$).

Tabela 16. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **grau de esteatose**.

Grau de Esteatose (%)	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
< 30%	508	166	342	0,002*
30-60%	13	9	4	
≥ 60%	6	4	2	

Gráfico 22. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando grau de esteatose do enxerto: < 30% x 30-60% x ≥ 60% ($p < 0,05^*$).



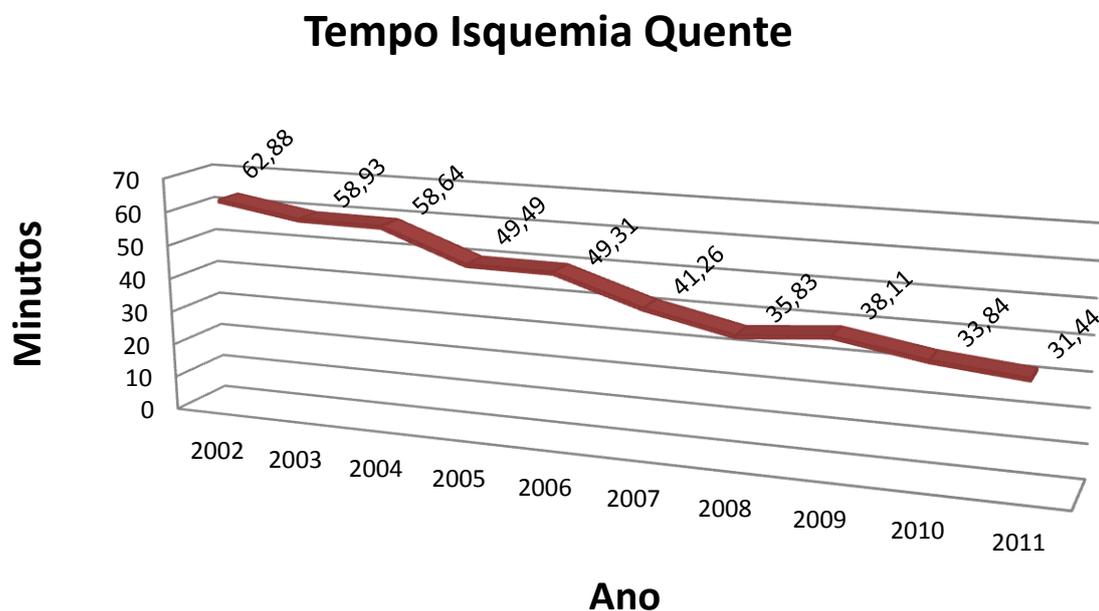
4.1.6 TIQ

O tempo de isquemia quente foi aferido em minutos. Foram calculados a média e o desvio-padrão ano a ano. Nestes dez anos, a média do TIQ foi de 41,54 minutos com, EP de $\pm 0,654$ minutos (Tabela 17).

Tabela 17. Demonstrativo anual do Tempo de Isquemia Quente.

Ano	N	Média (min)	Erro-padrão
2002	8	62,88	$\pm 7,503$
2003	28	58,93	$\pm 4,569$
2004	53	58,64	$\pm 2,826$
2005	55	49,49	$\pm 1,764$
2006	55	49,31	$\pm 1,773$
2007	62	41,26	$\pm 1,260$
2008	73	35,83	$\pm 1,040$
2009	82	38,11	$\pm 0,972$
2010	92	33,84	$\pm 0,745$
2011	48	31,44	$\pm 0,799$
Total	555	41,57	$\pm 0,654$

Gráfico 23. Tempo de Isquemia Quente (minutos) de 555 transplantes realizados em 10 anos.



O TIQ foi categorizado em menor do que 45 minutos *versus* igual ou superior a 45 minutos e em menor do que 55 minutos *versus* igual ou superior a 55 minutos, sendo analisada sobrevida do enxerto e do paciente.

Observa-se na tabela 18 que no ensaio ora relatado, a sobrevida de 553 enxertos foi avaliada quanto ao TIQ (houve perda de 2 valores), dos quais 206 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 143 tinham TIQ menor do que 45 minutos e 63 tinham TIQ igual ou superior a 45 minutos; 347 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 255 com TIQ menor do que 45 minutos e 92 com TIQ igual ou superior a 45 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao TIQ menor do que 45 minutos *versus* TIQ igual ou superior a 45 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,001$; $p = 0,971$). Quando avaliada a sobrevida do enxerto em relação ao TIQ menor do que 55 minutos *versus* TIQ igual ou superior a 55 minutos, observa-se que 206 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 170 tinham TIQ menor do que 55 minutos e 36 com TIQ igual ou superior a 55 minutos; 347 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 309 com TIQ menor do que 55 minutos e 38 TIQ igual ou superior a 55 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do

enxerto em relação ao TIQ menor do que 55 minutos *versus* TIQ igual ou superior a 55 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 1,980$; $p = 0,159$).

Tabela 18. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **Tempo de Isquemia Quente**.

Tempo de Isquemia Quente (min)	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 45	398	143	255	0,971
≥ 45	155	63	92	
< 55	479	170	309	0,159
≥ 55	74	36	38	

Gráfico 24. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando TIQ < 45 minutos *versus* ≥ 45 minutos ($p > 0,05$).

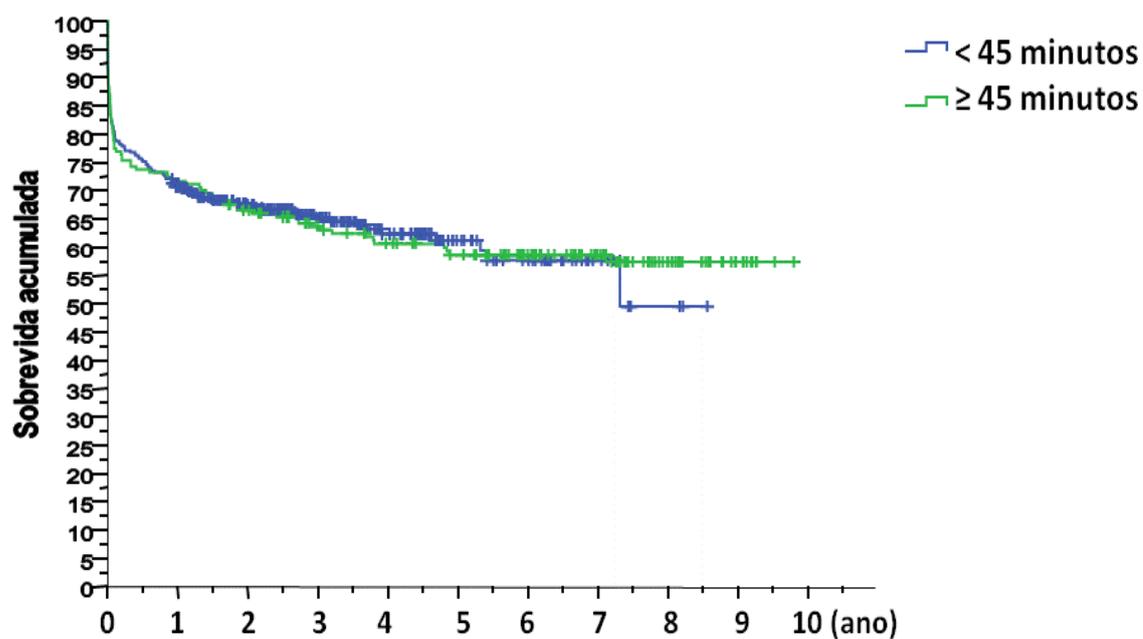
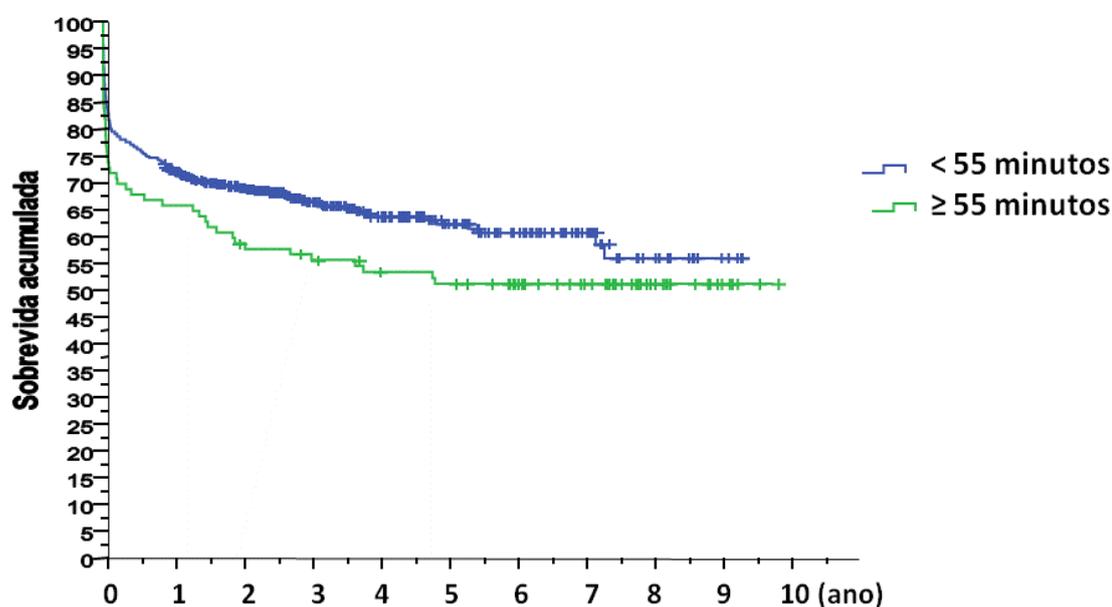


Gráfico 25. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando TIQ < 55 minutos *versus* ≥ 55 minutos ($p > 0,05$).



Observa-se na tabela 19 que, nesta investigação, a sobrevida de 525 pacientes foi avaliada quanto ao TIQ (houve perda de 2 valores), dos quais 178 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 126 tinham TIQ menor do que 45 minutos e 52 tinham TIQ igual ou superior a 45 minutos; 347 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 253 com TIQ menor do que 45 minutos e 94 com TIQ igual ou superior a 45 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao TIQ menor do que 45 minutos *versus* TIQ igual ou superior a 45 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,349$; $p = 0,555$). Quando avaliada a sobrevida do paciente em relação ao TIQ menor do que 55 minutos *versus* TIQ igual ou superior a 55 minutos, observa-se que 178 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 151 tinham TIQ menor do que 55 minutos e 27 TIQ igual ou superior a 55 minutos; 347 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 307 com TIQ menor do que 55 minutos e 40 TIQ igual ou superior a 55 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao TIQ menor do que 55 minutos *versus* TIQ igual ou superior a 55 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,178$; $p = 0,673$).

Tabela 19. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **Tempo de Isquemia Quente**.

Tempo de Isquemia Quente (min)	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
< 45	379	126	253	0,555
≥ 45	146	52	94	
< 55	458	151	307	0,673
≥ 55	67	27	40	

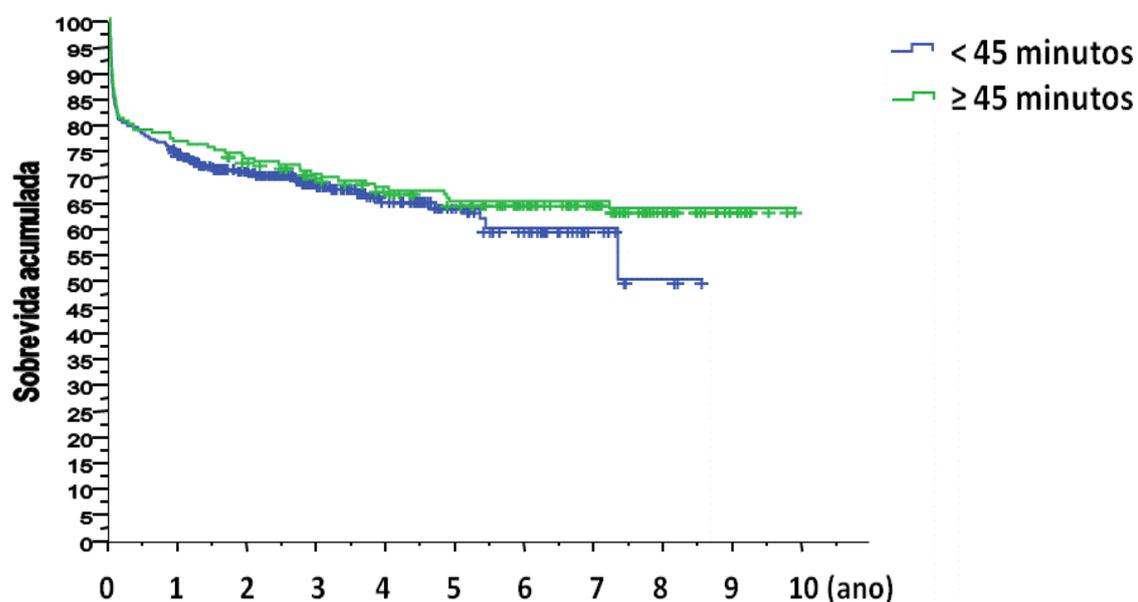
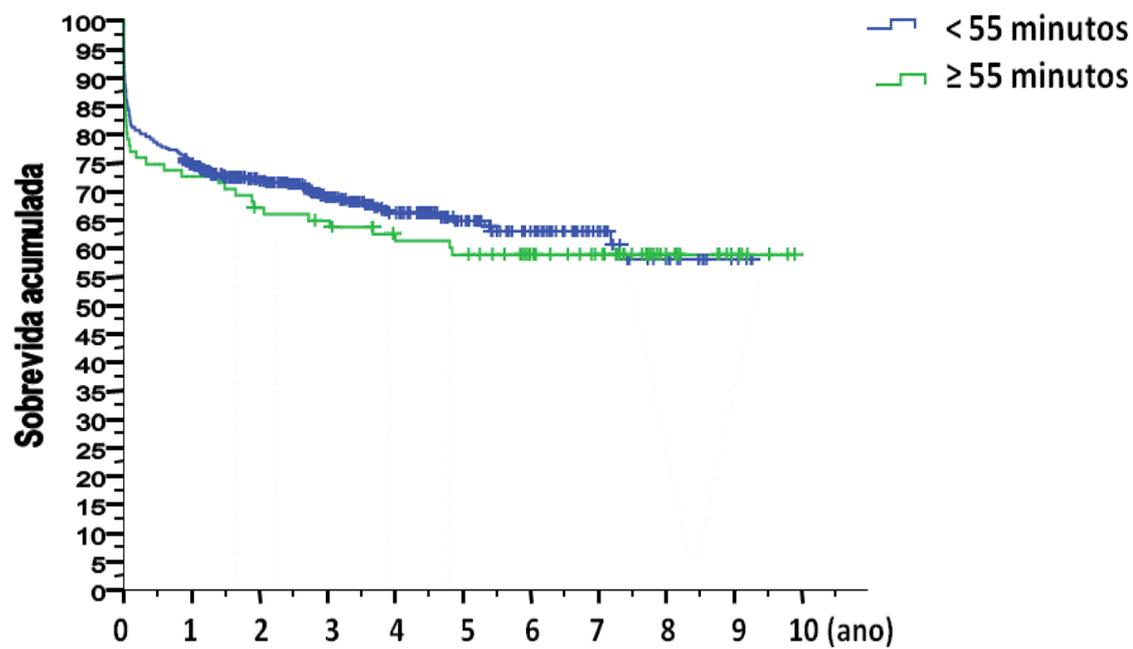
Gráfico 26. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando TIQ < 45 minutos *versus* ≥ 45 minutos ($p > 0,05$).

Gráfico 27. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando TIQ < 55 minutos *versus* \geq 55 minutos ($p > 0,05$).



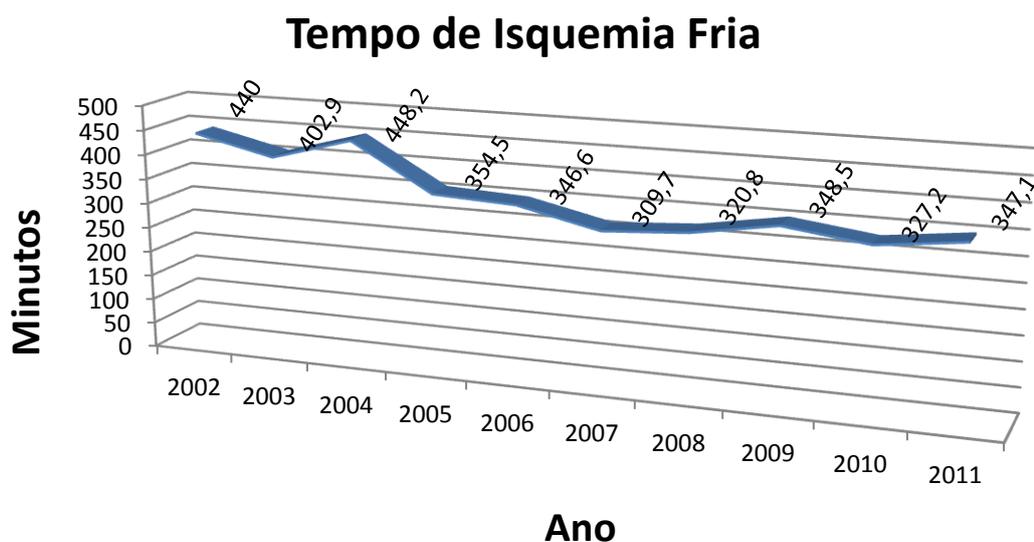
4.1.8 TIF

O tempo de isquemia fria foi aferido em minutos. Calcularam-se a média e o desvio-padrão ano a ano. Nestes dez anos de experiência, a média do TIF foi de 350,9 minutos, com EP de $\pm 4,788$ minutos (Tabela 20).

Tabela 20. Demonstrativo anual do Tempo de Isquemia Fria.

Ano	N	Média (min)	Erro-padrão
2002	8	440,0	$\pm 5,148$
2003	28	402,9	$\pm 2,950$
2004	53	448,2	$\pm 6,273$
2005	55	354,5	$\pm 4,007$
2006	55	346,6	$\pm 4,007$
2007	62	309,7	$\pm 3,731$
2008	73	320,8	$\pm 5,140$
2009	82	348,5	$\pm 4,822$
2010	92	327,2	$\pm 4,210$
2011	48	347,1	$\pm 4,406$
Total	555	350,9	$\pm 4,788$

Gráfico 28. Tempo de Isquemia Fria (minutos) de 555 transplantes realizados em 10 anos.



O TIF foi categorizado em menor do que 360 minutos anos *versus* igual ou superior a 360 minutos, menor do que 600 minutos *versus* igual ou superior a 600 minutos e menor do que 360 minutos *versus* entre 360 e 600 minutos *versus* igual ou superior a 600 minutos, sendo analisada sobrevida do enxerto e do paciente.

A sobrevida de 554 enxertos foi avaliada quanto ao TIF (houve perda de 1 valor), dos quais 206 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 128 tinham TIF menor do que 360 minutos e 78 tinham TIF igual ou superior a 360 minutos; 348 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 227 com TIF menor do que 360 minutos e 121 com TIF igual ou superior a 360 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao TIF menor do que 360 minutos *versus* TIF igual ou superior a 360 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,203$; $p = 0,652$) (Tabela 21).

Quando avaliada a sobrevida do enxerto em relação ao TIF menor do que 600 minutos *versus* TIF igual ou superior a 600 minutos, observa-se que 206 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 195 tinham TIF menor do que 600 minutos e 11 TIF igual ou superior a 600 minutos; 348 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 340 com TIF menor do que 600 minutos e 8 com TIF igual ou superior a 600 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao TIF menor do que 600 minutos *versus* TIF igual ou

superior a 600 minutos, houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 4,486$; $p = 0,034^*$) (Tabela 21).

Quando avaliada a sobrevida do enxerto em relação ao TIF menor do que 360 minutos *versus* TIF entre 360 e 600 minutos *versus* TIF igual ou superior a 600 minutos, observa-se que 206 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 128 tinham TIF menor do que 360 minutos, 67 com TIF entre 360 e 600 minutos e 11 com TIF igual ou superior a 600 minutos; 348 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 227 com TIF menor do que 360 minutos, 113 TIF entre 360 e 600 minutos e 8 com TIF igual ou superior a 600 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao TIF menor do que 360 minutos *versus* TIF entre 360 e 600 minutos *versus* TIF igual ou superior a 600 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 4,487$; $p = 0,106$) (Tabela 21).

Tabela 21. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **Tempo de Isquemia Fria**.

Tempo de Isquemia Fria (min)	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 360	355	128	227	0,652
≥ 360	199	78	121	
< 600	535	195	340	0,034*
≥ 600	19	11	8	
< 360	355	128	227	0,106
360-600	180	67	113	
≥ 600	19	11	8	

Gráfico 29. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando TIF < 360 minutos *versus* TIF ≥ 360 minutos. ($p > 0,05$).

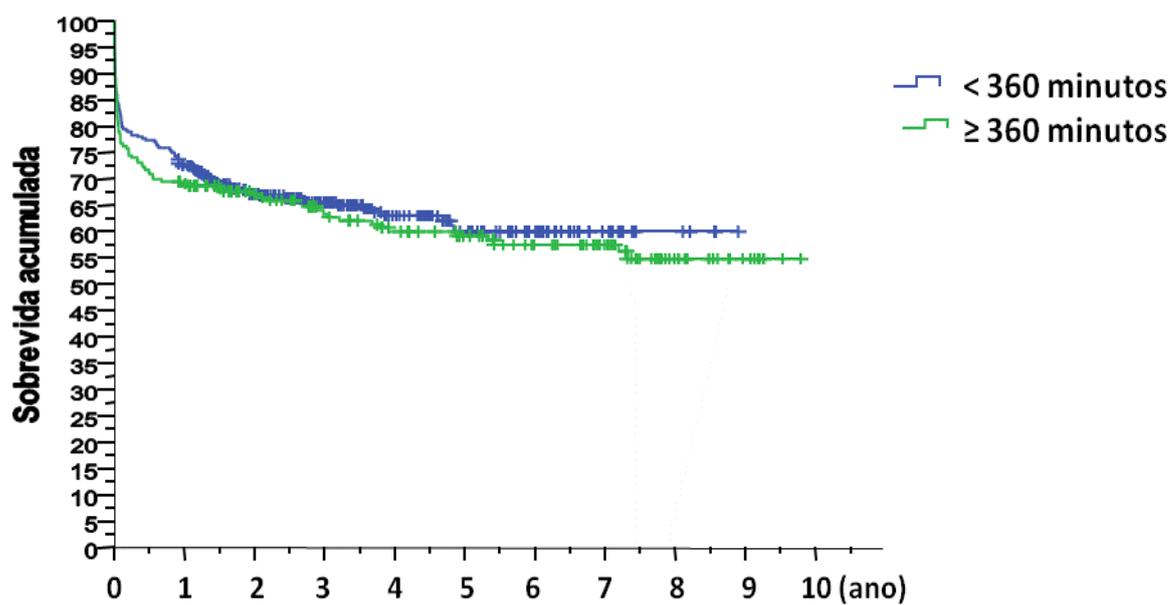


Gráfico 30. Curva de Kaplan-Meier do enxerto, comparando TIF < 600 minutos versus TIF ≥ 600 minutos. (p < 0,05*).

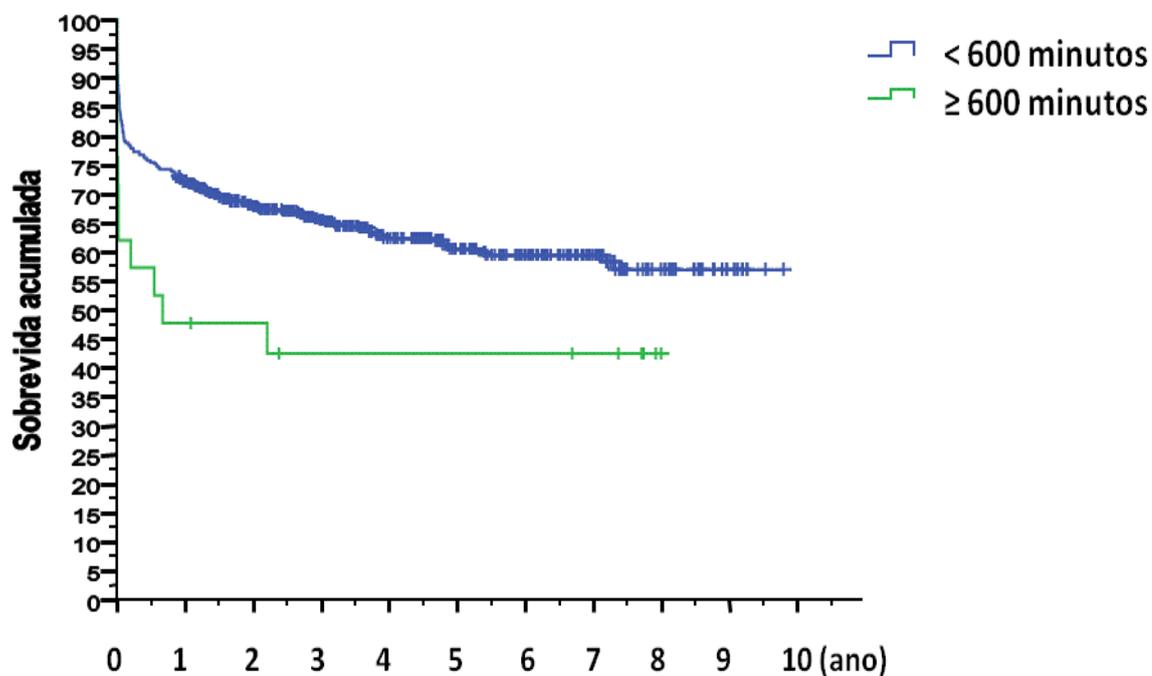
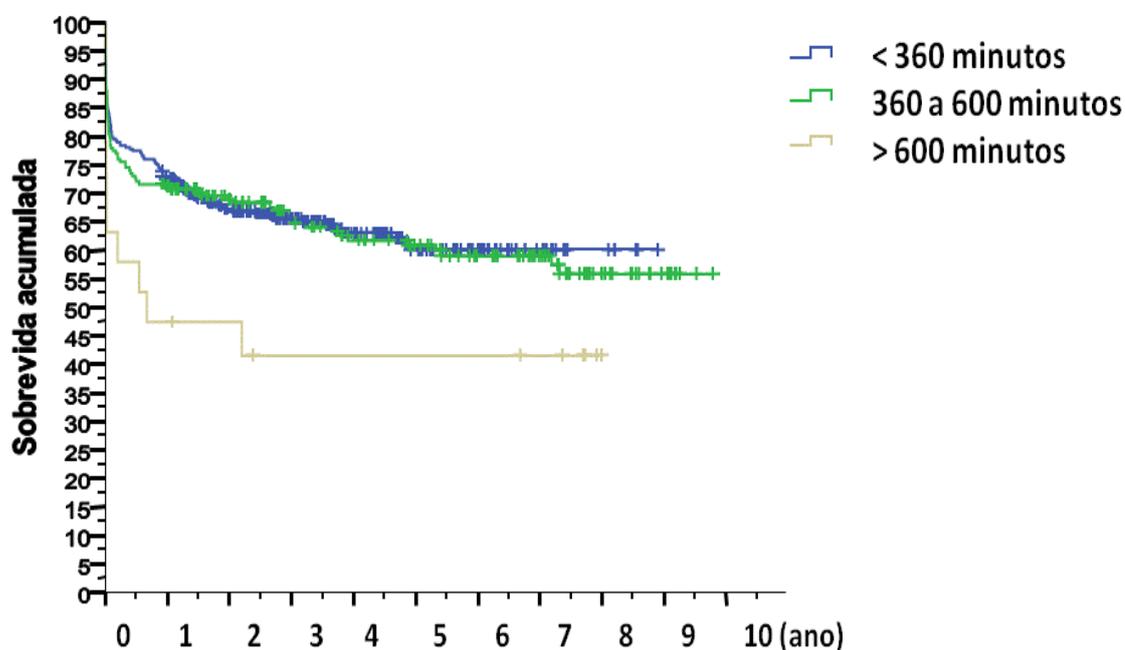


Gráfico 31. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando TIF < 360 minutos *versus* TIF entre 360 e 600 minutos *versus* TIF \geq 600 minutos. ($p > 0,05$).



A sobrevida de 526 pacientes foi avaliada quanto ao TIF (houve perda de 1 valor), dos quais 178 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 110 tinham TIF menor do que 360 minutos e 68 tinham TIF igual ou superior a 360 minutos; 348 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 227 com TIF menor do que 360 minutos e 121 com TIF igual ou superior a 360 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao TIF menor do que 360 minutos *versus* TIF igual ou superior a 360 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,263$; $p = 0,608$) (Tabela 22).

Quando avaliada a sobrevida do enxerto em relação ao TIF menor do que 600 minutos *versus* TIF igual ou superior a 600 minutos, observa-se que 178 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 171 tinham TIF menor do que 600 minutos e 7 com TIF igual ou superior a 600 minutos; 348 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 339 com TIF menor do que 600 minutos e 9 com TIF igual ou superior a 600 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao TIF menor do que 600 minutos *versus* TIF

igual ou superior a 600 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,938$; $p = 0,333$) (Tabela 22).

Quando avaliado a sobrevida do paciente em relação ao TIF menor do que 360 minutos *versus* TIF entre 360 e 600 minutos *versus* TIF igual ou superior a 600 minutos, observa-se que 178 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 110 tinham TIF menor do que 360 minutos, 61 com TIF entre 360 e 600 minutos e 7 com TIF igual ou superior a 600 minutos, 348 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 227 com TIF menor do que 360 minutos, 112 com TIF entre 360 e 600 minutos e 9 com TIF igual ou superior a 600 minutos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao TIF menor do que 360 minutos *versus* TIF entre 360 e 600 minutos *versus* TIF igual ou superior a 600 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 1,033$; $p = 0,597$) (Tabela 22).

Tabela 22. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **Tempo de Isquemia Fria**.

Tempo de Isquemia Fria (min)	N	Óbito no Período	Censurado no Término do Período	P
< 360	337	110	227	0,608
≥ 360	189	68	121	
< 600	510	171	339	0,333
≥ 600	16	7	9	
< 360	337	110	227	0,597
360-600	173	61	112	
≥ 600	16	7	9	

Gráfico 32. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando TIF < 360 minutos *versus* TIF \geq 360 minutos. ($p > 0,05$).

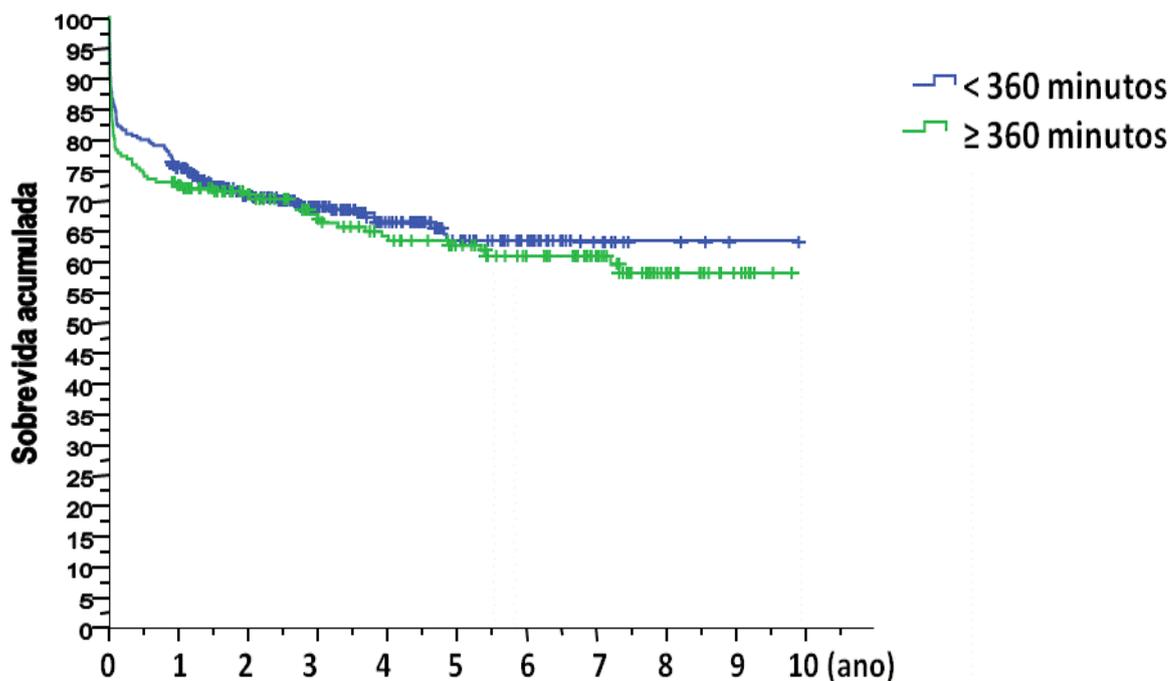


Gráfico 33. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando TIF < 600 minutos *versus* TIF \geq 600 minutos. ($p > 0,05$).

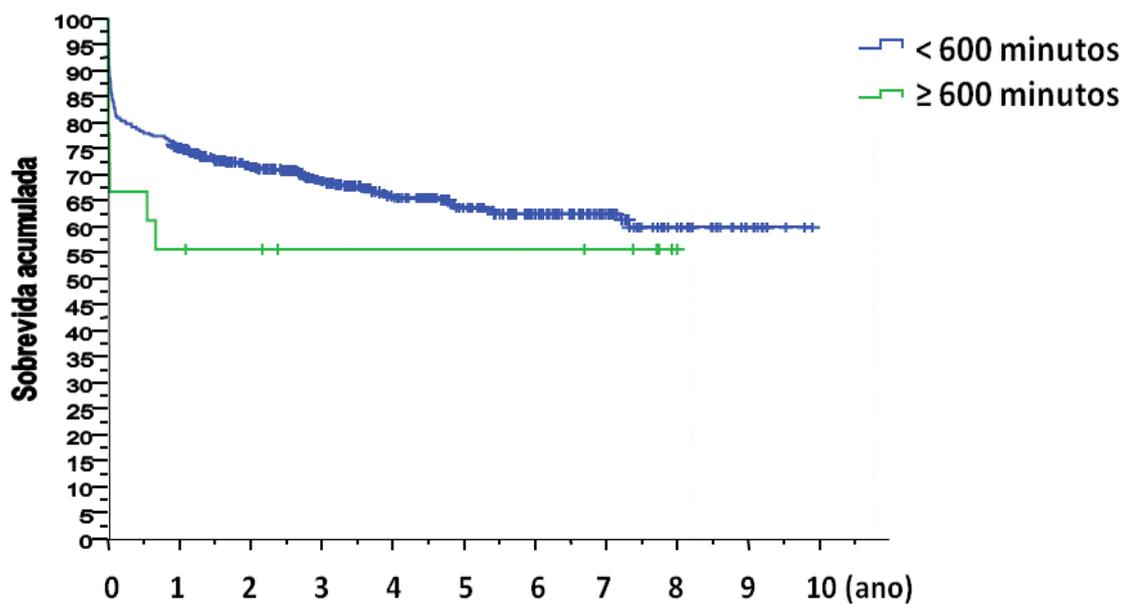
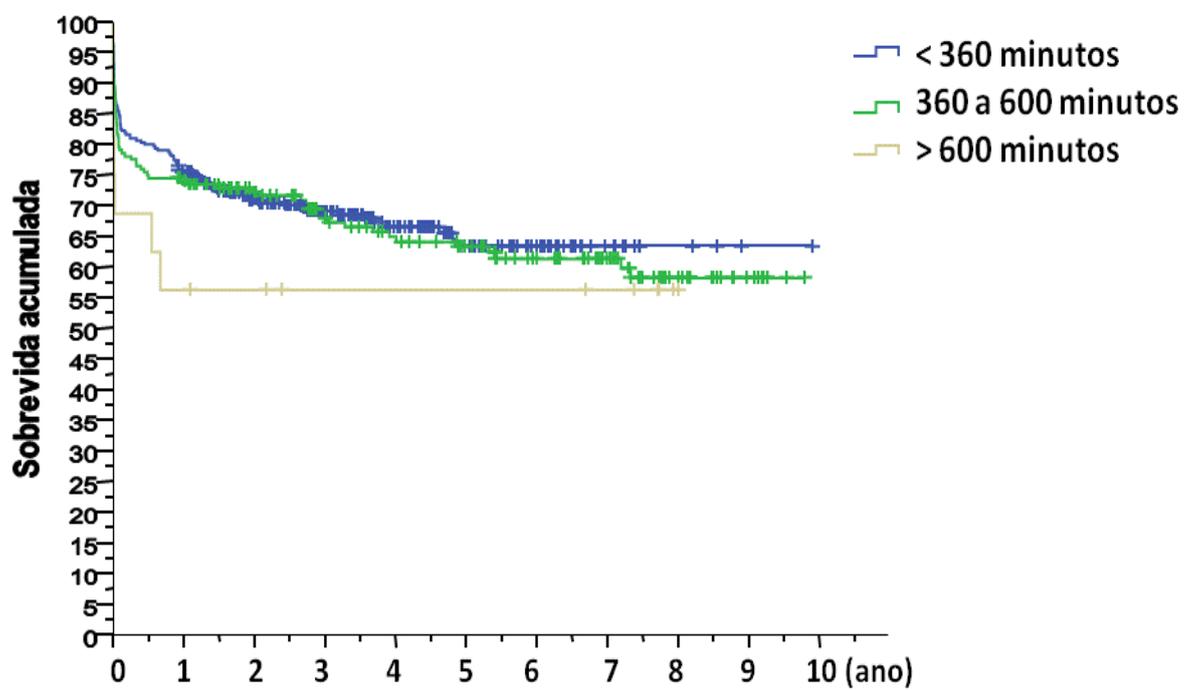


Gráfico 34. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando TIF < 360 minutos *versus* TIF entre 360 e 600 minutos *versus* TIF \geq 600 minutos. ($p > 0,05$).



4.2 Receptor

Os pacientes submetidos ao transplante de fígado tinham média de idade de 47,35 anos, variando de 7 a 71 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73%). Os receptores, em sua maior parte, eram do grupo sanguíneo O (51,7%), 7,5% dos pacientes eram *Child A*, 54,5% *Child B* e 38% *Child C*.

Quanto ao escore MELD calculado, a média foi de 18,55, com EP de $\pm 0,272$.

A prevalência do CHC foi de 16% nesta amostra e a necessidade de hemodiálise nos primeiros 30 dias de pós-operatório foi de 10,1%.

A taxa de retransplante foi de 5,1% (Tabela 23).

Tabela 23. Perfil dos pacientes submetidos a transplante de fígado durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 (n = 527).

Idade (anos)	47,35± 0,622
Sexo	M: 73% F: 27%
Grupo Sanguíneo	O: 51,7 % A: 35,9 % B: 9,5 % AB: 3%
<i>Child</i>	A: 7,5% B: 54,5 C: 38%
MELD calculado	18,55± 0,272
Prevalência CHC	Sim: 16% Não: 84%
Hemodiálise (30 primeiros dias do Transplante)	Sim: 10,1% Não: 89,9%
Retransplante	5,1%

Obs. Os dados estão expressos em média ± EP ou %.

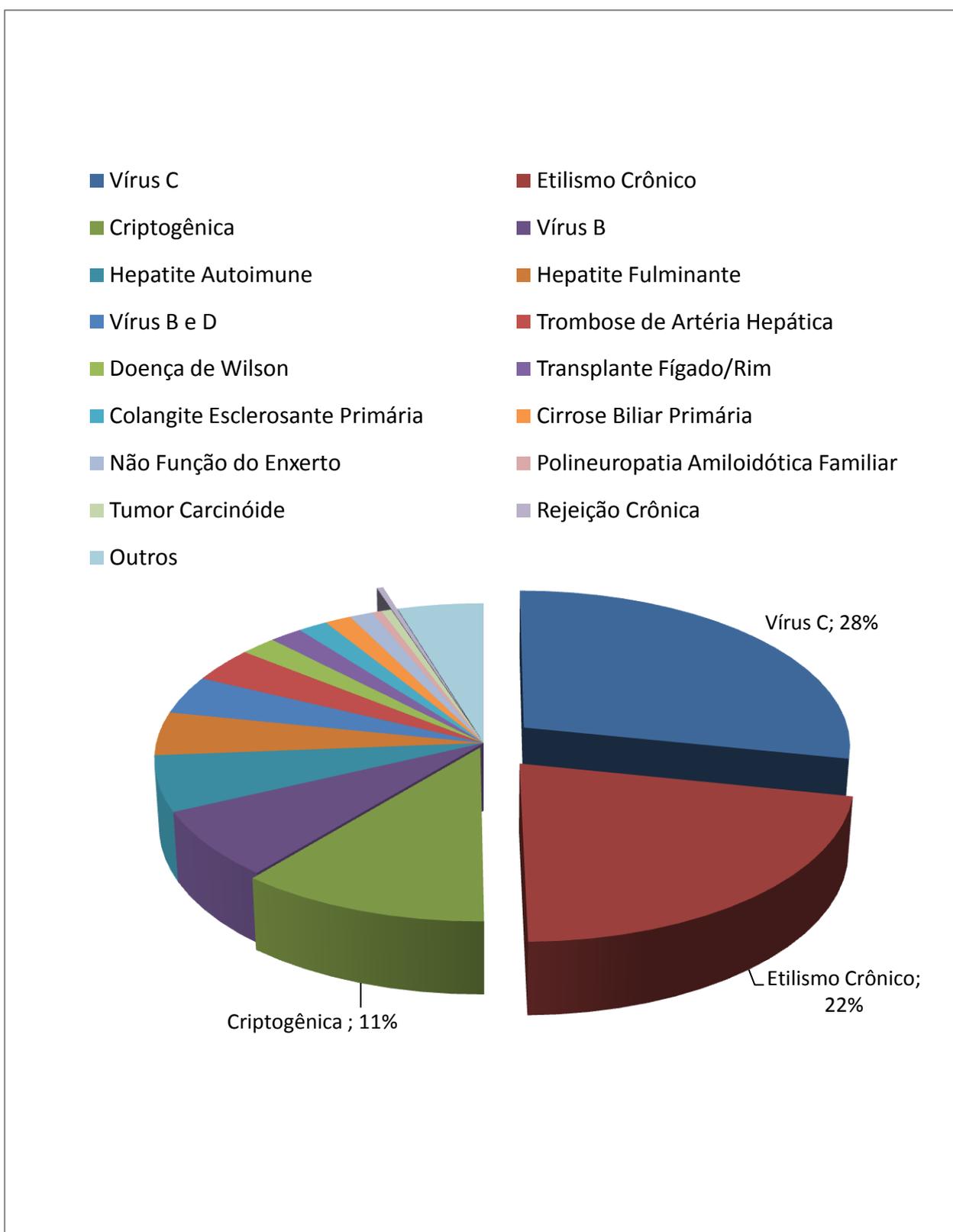
4.2.1 Etiologia da hepatopatia

Quanto à etiologia da hepatopatia, a maioria era portadora de infecção crônica pelo vírus C (28,2%), seguido pela hepatopatia relacionada ao uso de álcool (21,6%) (Tabela 24).

Tabela 24. Perfil etiológico dos pacientes submetidos a transplante de fígado durante o período de maio de 2002 a maio de 2011(n = 555).

	N	%
Vírus C	157	28,2
Etilismo Crônico	120	21,6
Criptogênica	62	11,0
Vírus B	39	7,0
Hepatite Autoimune	32	5,8
Hepatite Fulminante	25	4,5
Vírus B e D	22	4,0
Trombose de Artéria Hepática	20	3,6
Doença de Wilson	11	2,0
Transplante Fígado/Rim	10	1,8
Colangite Esclerosante Primária	9	1,6
Cirrose Biliar Primária	8	1,4
Não Função do Enxerto	7	1,3
Polineuropatia Amiloidótica Familiar	3	0,5
Tumor Carcinoide	3	0,5
Rejeição Crônica	2	0,4
Outros	25	4,7

Gráfico 35. Etiologia da insuficiência hepática.



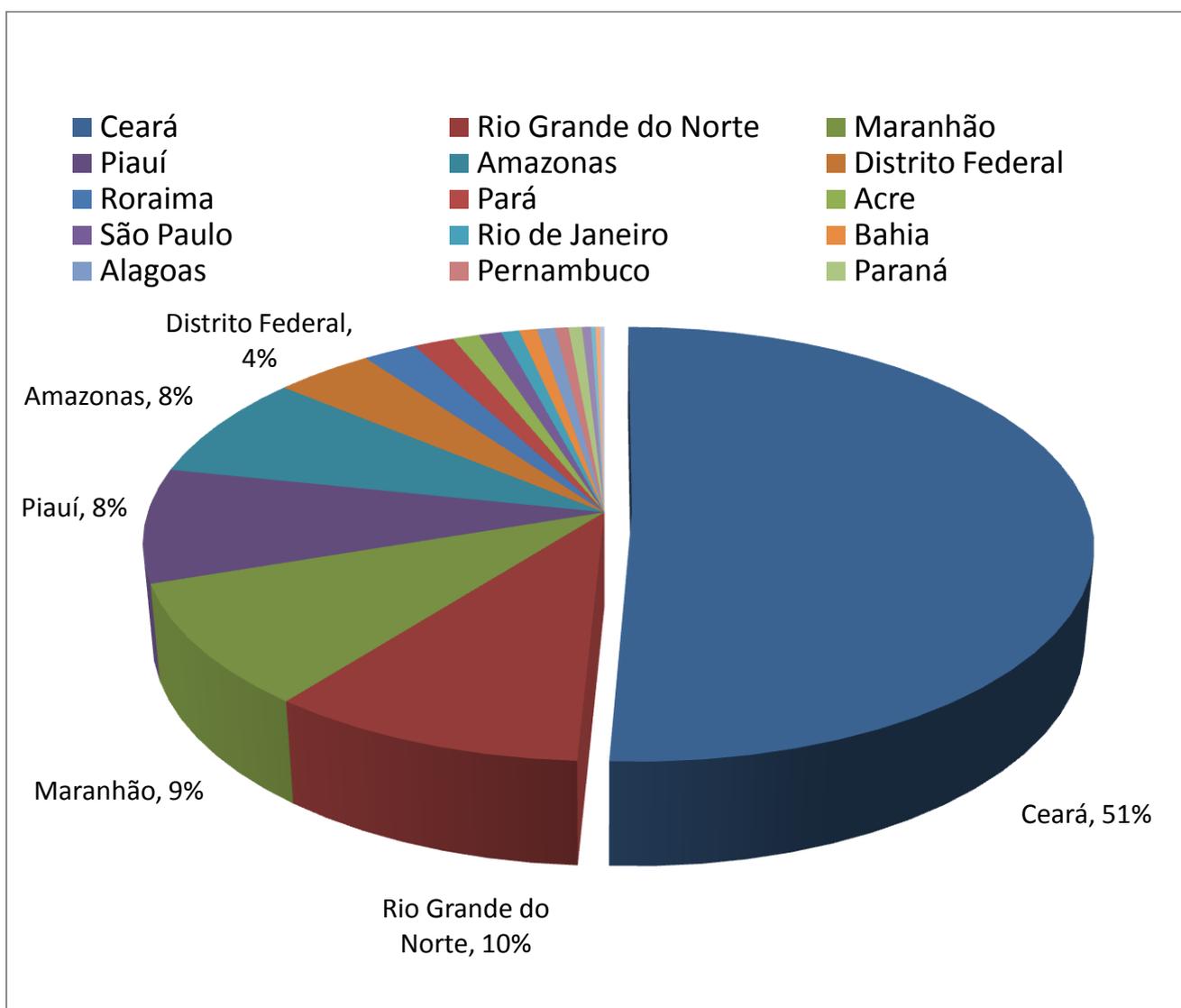
4.2.2 Origem dos pacientes

Quanto ao estado de origem dos pacientes submetidos ao transplante de fígado no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, 50,9 % eram do Ceará e 49,1% provinham de outros estados e do Distrito Federal (Tabela 25).

Tabela 25. Perfil dos pacientes submetidos a transplante de fígado durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 quanto à unidade federada de origem (n = 555).

	N	%
Ceará	283	50,9
Rio Grande do Norte	54	9,8
Maranhão	51	9,2
Piauí	47	8,1
Amazonas	43	7,8
Distrito Federal	22	4,0
Roraima	12	2,2
Pará	9	1,6
Acre	6	1,1
São Paulo	5	0,9
Rio de Janeiro	4	0,7
Bahia	4	0,7
Alagoas	4	0,7
Pernambuco	3	0,5
Paraná	3	0,5
Goiás	2	0,4
Paraíba	1	0,2
Amapá	1	0,2
Rondônia	1	0,2

Gráfico 36. Quanto à unidade federada de origem dos pacientes transplantados.



4.2.3 Uso de hemoderivados

Em relação ao uso de hemoderivados no período transoperatório, observam-se os seguintes resultados. O uso de concentrado de hemácias (unidade) demonstrou média de 1,01(0-10), mediana de zero e EP de $\pm 0,074$. Quanto ao uso de plasma fresco congelado (unidade) a média foi de 1,01(0-15), mediana de zero e EP de $\pm 0,094$. Quanto ao uso de plaquetas (unidade) a média foi de 0,98 (0-30), mediana de zero e EP de $\pm 0,133$. Quanto ao uso de crioprecipitado (unidade) a média foi de 0,05 (0-10), mediana de zero e EP de $\pm 0,026$. Somente 40,1% dos pacientes foram transfundidos com algum hemoderivado. A recuperação intraoperatória de sangue foi utilizada em 46,4% dos pacientes (Tabela 26 e Tabela 27).

Tabela 26. Perfil dos transplantes realizados durante o período de maio de 2002 a maio de 2011 quanto ao uso de hemoderivados no transoperatório (n = 555).

Unidade	Média	Mediana	EP
Concentrado de Hemácias	1,01(0-10)	0	$\pm 0,074$
Plasma Fresco Congelado	1,01(0-15)	0	$\pm 0,094$
Plaquetas	0,98(0-30)	0	$\pm 0,133$
Crioprecipitado	0,05(0-10)	0	$\pm 0,026$

Tabela 27. Quanto ao uso de pelo menos um hemoderivado no transoperatório e a utilização da recuperação intraoperatória de sangue.

	%
Uso pelo menos um hemoderivado (transoperatório)	Sim: 40,1% Não: 59,9%
Recuperação intraoperatória de sangue	Sim: 46,4% Não: 53,6%

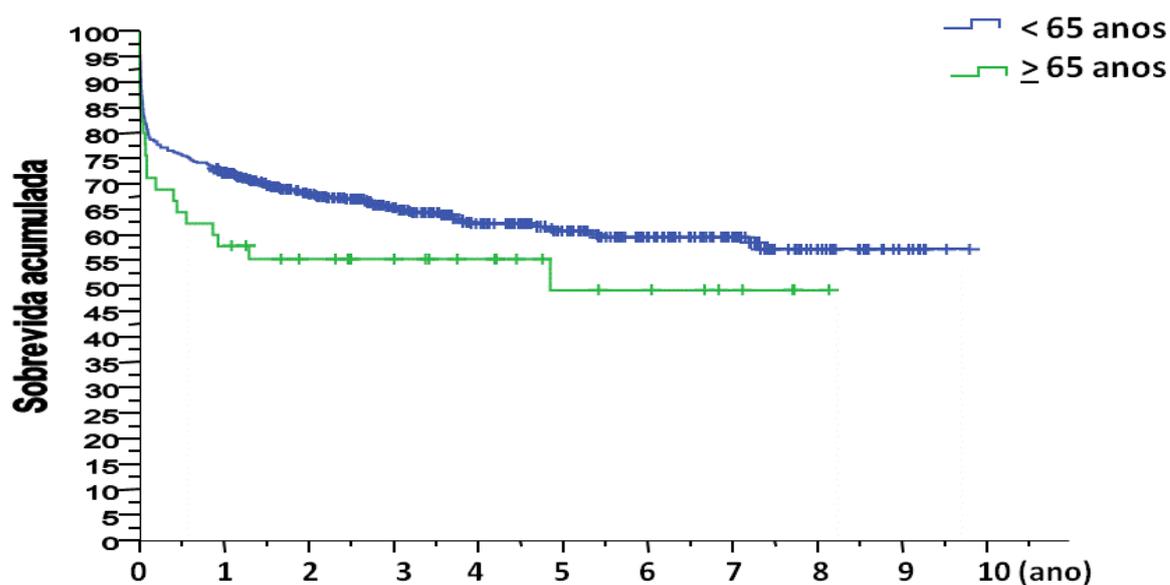
4.2.4 Idade do receptor

A idade do receptor foi categorizada em menor do que 65 anos *versus* igual ou superior a 65 anos; menor do que 18 anos *versus* de 18 a 55 anos *versus* igual ou superior a 56 anos, sendo analisada a sobrevida do enxerto e do paciente.

Observa-se na tabela 28 que no presente estudo, a sobrevida de 555 enxertos foi avaliada quanto à idade dos receptores, dos quais 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 195 receptores tinham idade inferior a 65 anos e 12 com idade igual ou superior a 65 anos; e 348 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 327 receptores com idade inferior a 65 anos e 21 com idade igual ou superior a 65 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à idade menor do que 65 anos *versus* idade igual ou superior a 65 anos, não houve diferença estatisticamente significativa (*logrank* = 0,006; *p* = 0,938). Quando avaliada a sobrevida do enxerto em relação a idade do receptor em menor do que 18 anos *versus* entre 18 e 55 anos *versus* idade igual ou superior a 56 anos, observa-se que 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 16 receptores tinham idade inferior a 18 anos, 121 com idade entre 18 e 55 anos e 70 com idade igual ou superior a 56 anos, e 348 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 17 com idade inferior a 18 anos, 212 com idade entre 18 e 55 anos e 119 com idade igual ou superior a 56 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a idade menor do que 18 anos *versus* idade entre 18 e 55 anos e idade igual ou superior a 56 anos, não houve diferença estatisticamente significativa (*logrank* = 4,111 ; *p* = 0,128).

Tabela 28. Análise da sobrevida do enxerto quanto à idade do receptor.

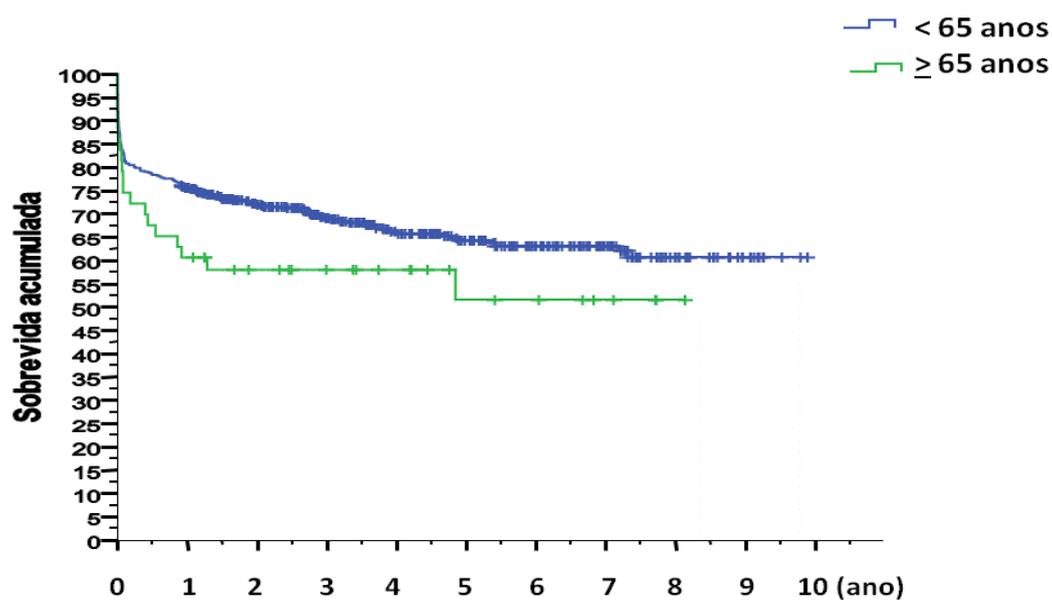
Idade do Receptor Categorizada	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 65 anos	522	195	327	0,938
≥ 65 anos	33	12	21	
< 18 anos	33	16	17	0,128
18 a 55 anos	333	121	212	
> 55 anos	189	70	119	

Gráfico 37. Curva de Kaplan-Meier do enxerto, comparando idade do receptor em < 65 anos versus ≥ 65 anos ($p > 0,05$).

A sobrevida de 527 pacientes foi avaliada quanto à idade dos receptores, dos quais 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 167 receptores tinham idade inferior a 65 anos e 12 com idade igual ou superior a 65 anos; 348 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 327 receptores com idade inferior a 65 anos e 21 com idade igual ou superior a 65 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a idade menor do que 65 anos *versus* idade igual ou superior a 65 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,135$; $p = 0,714$). Quando avaliada a sobrevida do paciente em relação à idade do receptor em menor do que 18 anos *versus* entre 18 e 55 anos *versus* idade igual ou superior a 56 anos, observa-se que 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 12 receptores tinham idade inferior a 18 anos, 102 com idade entre 18 e 55 anos e 65 receptores com idade igual ou superior a 56 anos; 348 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 17 com idade inferior a 18 anos, 212 com idade entre 18 e 55 anos e 119 com idade igual ou superior a 56 anos. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a idade menor do que 18 anos *versus* idade entre 18 e 55 anos e idade igual ou superior a 56 anos, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 2,056$; $p = 0,358$) (Tabela 29).

Tabela 29. Análise da sobrevida do **paciente** quanto à **idade do receptor**.

Idade do Receptor Categorizada	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
< 65 anos	494	167	327	0,714
≥ 65 anos	33	12	21	
< 18 anos	29	12	17	0,358
18 a 55 anos	314	102	212	
> 55 anos	184	65	119	

Gráfico 38. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando idade do receptor em < 65 anos *versus* ≥ 65 anos ($p > 0,05$).

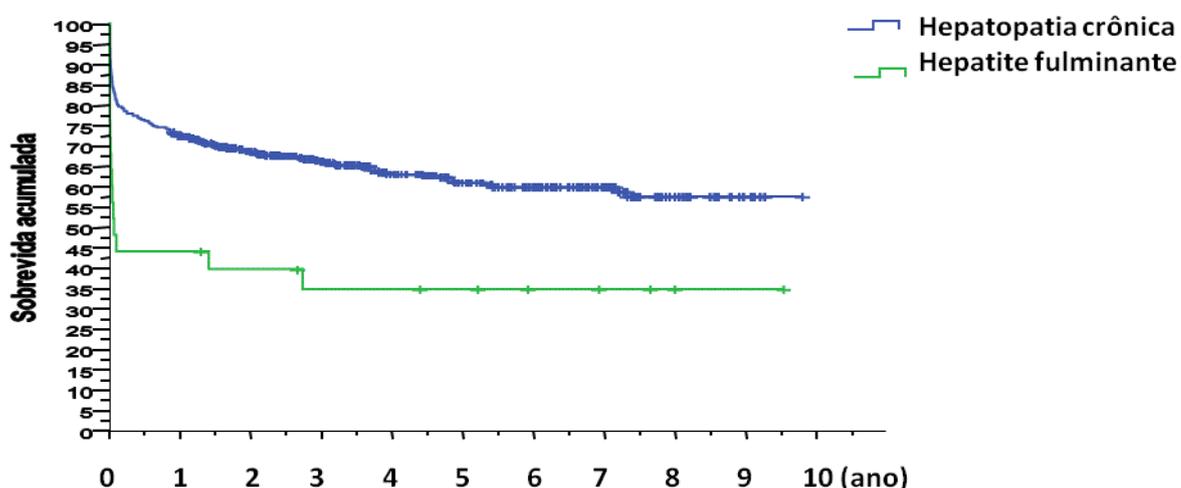
4.2.5 Etiologia (hepatite fulminante)

A sobrevida de 555 enxertos foi avaliada quanto a etiologia da insuficiência hepática, dos quais 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 16 receptores tinham hepatite fulminante e 191 tinham outras causas de insuficiência hepática; 348 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 9 receptores tinham hepatite fulminante e 339 tinham outras causas de insuficiência hepática. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a etiologia, hepatite fulminante *versus* outras causas, houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 12,979$; $p < 0,001^*$) (Tabela 30).

Tabela 30. Análise da sobrevida do **enxerto**: hepatite fulminante *versus* outras causas.

Etiologia do Receptor	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
Hepatite Fulminante	25	16	9	< 0,001*
Hepatopatia Crônica	530	191	339	

Gráfico 39. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando hepatite fulminante *versus* hepatite crônica ($p < 0,05^*$).

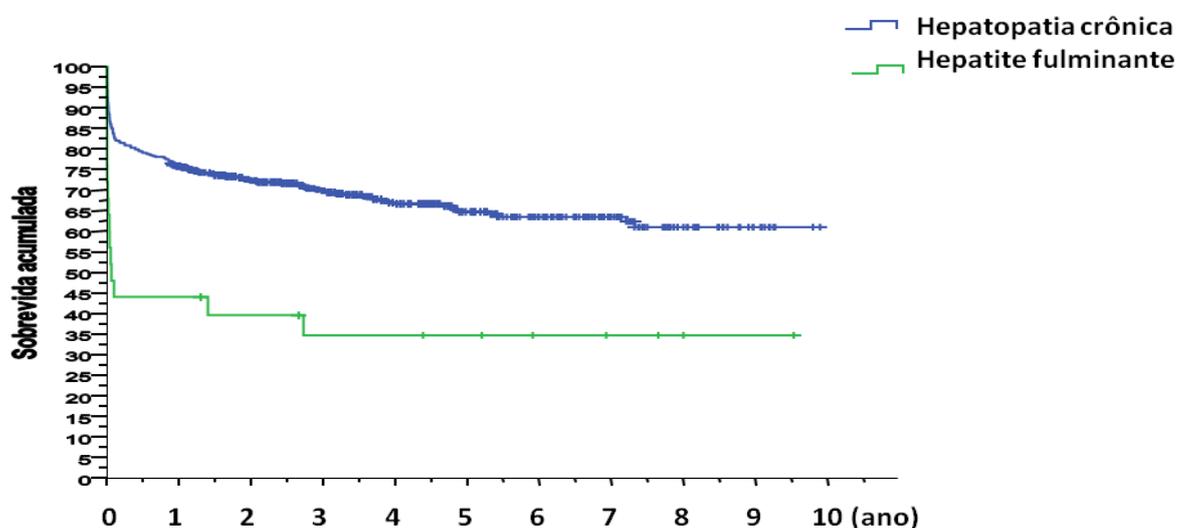


A sobrevida de 527 pacientes foi avaliada quanto à etiologia da insuficiência hepática, dos quais 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 16 receptores tinham hepatite fulminante e 163 tinham outras causas de insuficiência hepática, e 348 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 9 receptores tinham hepatite fulminante e 339 tinham outras causas de insuficiência hepática. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a etiologia, hepatite fulminante *versus* outras causas, houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 17,296; p < 0,001^*$) (Tabela 31).

Tabela 31. Análise da sobrevida do **paciente**: hepatite fulminante *versus* outras causas.

Etiologia do Receptor	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
Hepatite Fulminante	25	16	9	< 0,001*
Hepatopatia Crônica	502	163	339	

Gráfico 40. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando hepatite fulminante *versus* hepatopatia crônica ($p < 0,05^*$).



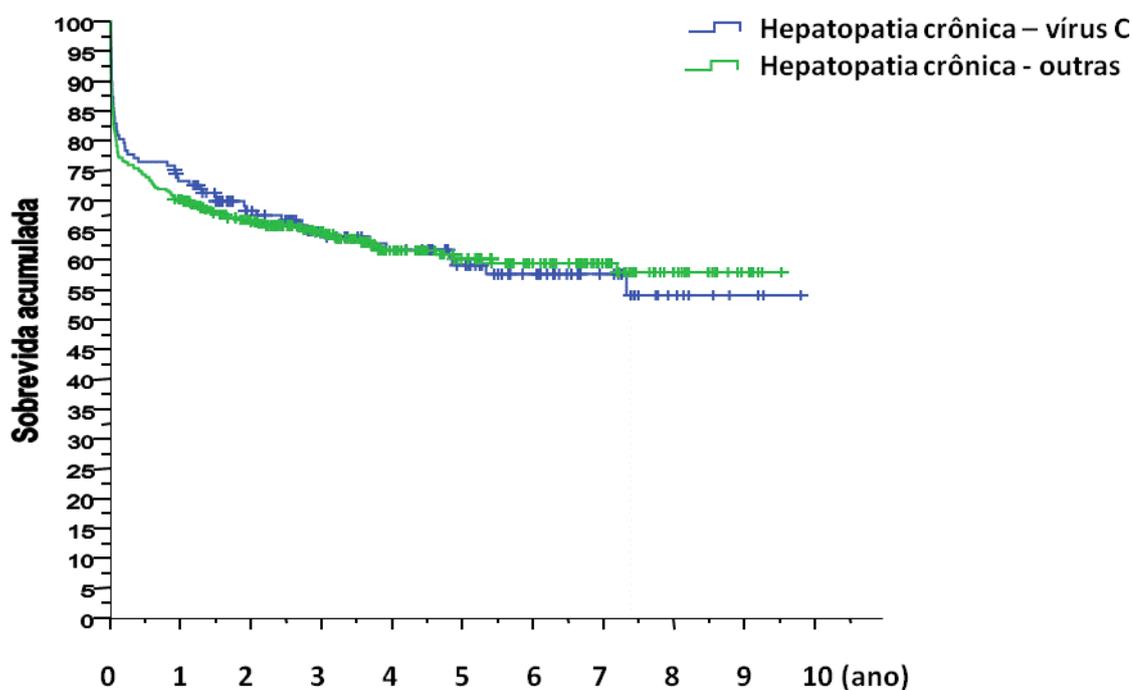
4.2.6 Etiologia (infecção crônica pelo vírus C)

A sobrevida de 555 enxertos foi avaliada quanto à etiologia da insuficiência hepática, dos quais 25 foram excluídos (pacientes com hepatite fulminante), perfazendo um total de 530 pacientes com doença crônica. 191 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 59 receptores tinham cirrose pelo vírus C e 132 tinham outras causas de insuficiência hepática crônica; 339 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 98 receptores tinham cirrose pelo vírus C e 241 tinham outras causas de insuficiência hepática. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a etiologia, cirrose pelo vírus C *versus* outras causas, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,062$; $p = 0,803$) (Tabela 32).

Tabela 32. Análise da sobrevida do **enxerto**: cirrose pelo vírus C *versus* outras causas de hepatopatia crônica.

Etiologia do Receptor	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
Hepatopatia crônica - Vírus C	157	59	98	0,803
Hepatopatia crônica - Outras Causas	373	132	241	

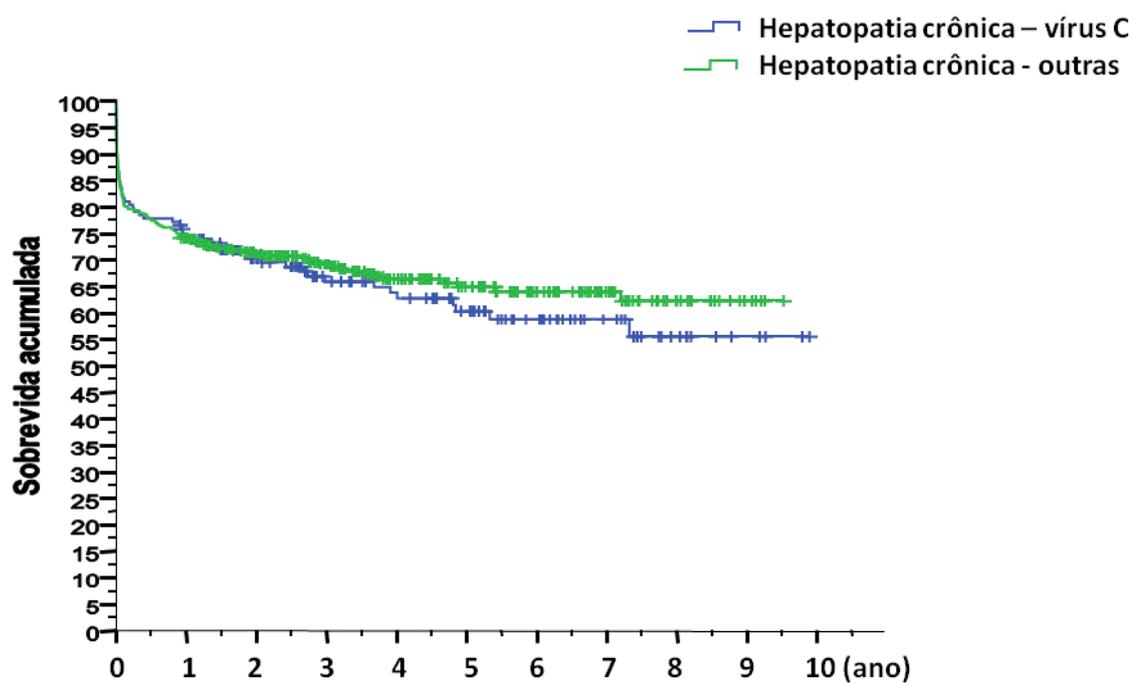
Gráfico 41. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando hepatite crônica pelo vírus C *versus* outras causas de hepatopatia crônica ($p > 0,05$).



A sobrevida de 527 pacientes foi avaliada quanto à etiologia da insuficiência hepática, 25 foram excluídos (pacientes com hepatite fulminante) perfazendo um total de hepática 502 pacientes com doença crônica; 163 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 58 receptores tinham cirrose pelo vírus C e 105 tinham outras causas de insuficiência hepática crônica; 339 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 99 receptores tinham cirrose pelo vírus C e 240 tinham outras causas de insuficiência hepática crônica. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a etiologia, cirrose pelo vírus C *versus* outras causas, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,331$; $p = 0,565$) (Tabela 33).

Tabela 33. Análise da sobrevida do paciente: cirrose pelo vírus C *versus* outras causas.

Etiologia do Receptor	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
Hepatopatia crônica - Vírus C	157	58	99	0,565
Hepatopatia crônica - Outras Causas	345	105	240	

Gráfico 42. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando hepetite crônica pelo vírus C *versus* outras causas de hepatopatia crônica ($p > 0,05$).

4.2.7 MELD calculado

O MELD calculado foi categorizado em menor do que 25 *versus* igual ou superior a 25 e menor ou igual a 18 *versus* de 19 a 24 *versus* igual ou superior a 25 anos, sendo analisada a sobrevida do enxerto e do paciente.

Observa-se na tabela 34 que, neste estudo, a sobrevida de 528 enxertos foi avaliada quanto ao MELD calculado (houve perda de 27 valores, sendo 25 pacientes com hepatite fulminante); 187 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 157 receptores tinham MELD calculado inferior a 25 e 30 com MELD calculado igual ou superior a 25; 341 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 298 receptores com MELD calculado inferior a 25 e 43 com MELD calculado igual ou superior a 25. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao MELD calculado menor do que 25 *versus* MELD calculado igual ou superior a 25, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 2,350$; $p = 0,125$). Quando avaliamos a sobrevida do enxerto em relação ao MELD calculado do receptor em menor ou igual a 18 *versus* MELD calculado de 19 a 24 *versus* MELD calculado igual ou superior a 25, observou-se que 187 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 102 receptores com MELD calculado inferior ou igual a 18, 55 com MELD calculado de 19 a 24 e 30 com MELD calculado igual ou superior a 25; e 341 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo 173 com MELD calculado inferior ou igual a 18, 125 com MELD calculado de 19 a 24 e 43 com MELD calculado igual ou superior a 25. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao MELD calculado menor ou igual a 18 *versus* MELD calculado de 19 a 24 *versus* MELD calculado igual ou superior a 25, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 2,867$; $p = 0,238$).

Tabela 34. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **MELD calculado**.

MELD Calculado	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
< 25	455	157	298	0,125
≥ 25	73	30	43	
≤18	275	102	173	0,238
19-24	180	55	125	
≥25	73	30	43	

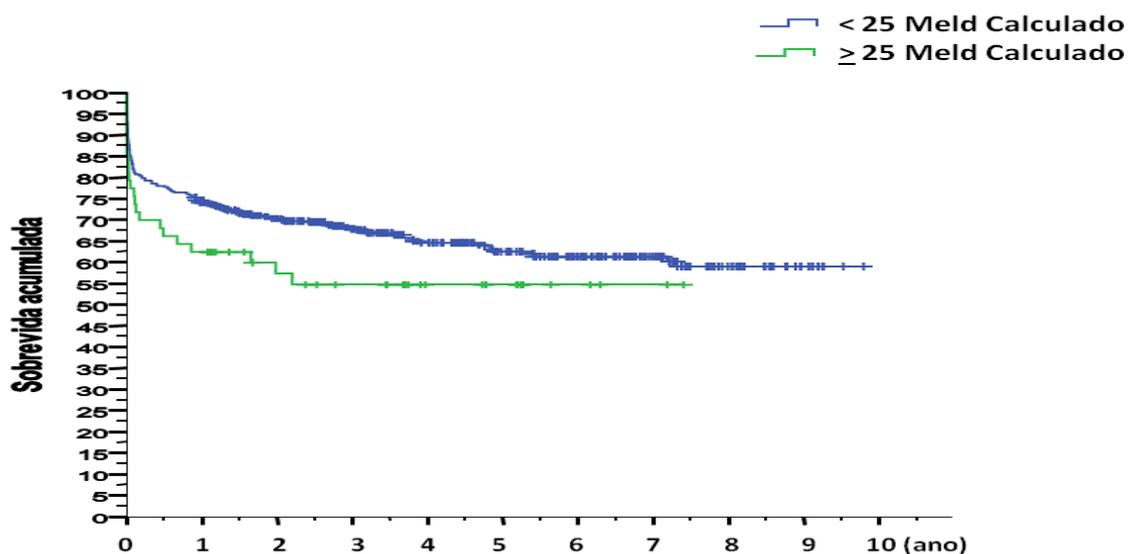
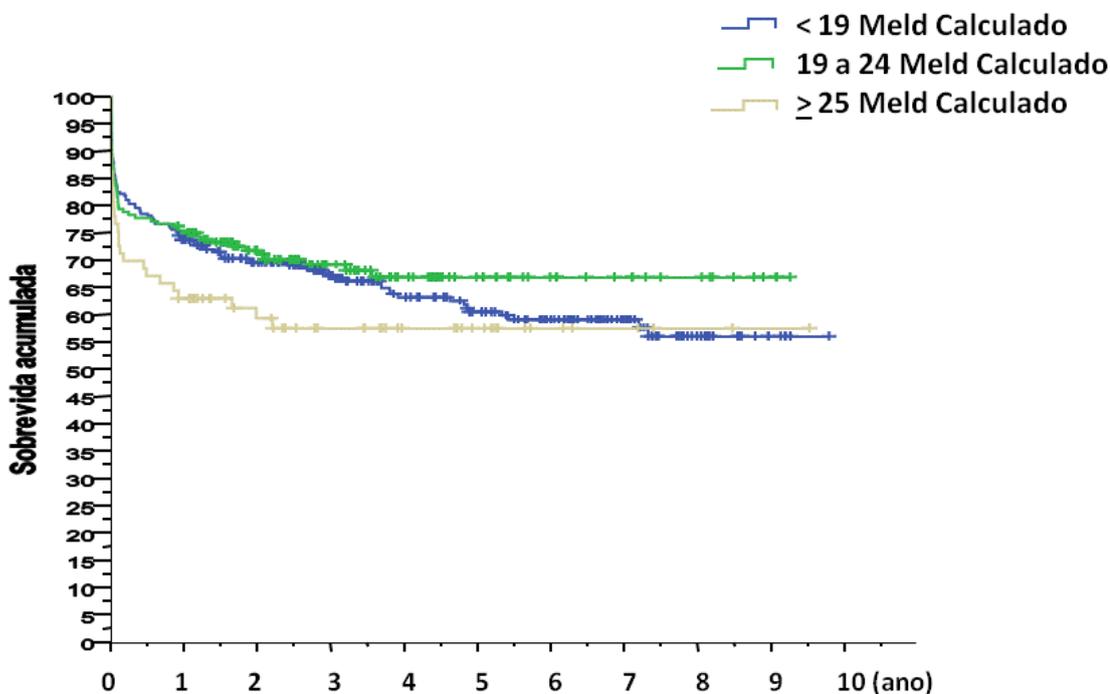
Gráfico 43. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando pacientes com MELD calculado < 25 *versus* ≥ 25 (p > 0,05).

Gráfico 44. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando pacientes com MELD calculado < 18 versus 19-24 versus ≥ 25 ($p > 0,05$).



Observa-se na tabela 35 que, neste estudo, a sobrevida de 502 pacientes foi avaliada quanto ao MELD calculado (houve perda de 25 valores); 187 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 157 receptores tinham MELD calculado inferior a 25 e 30 com MELD calculado igual ou superior a 25; 315 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 283 receptores com MELD calculado inferior a 25 e 32 com MELD calculado igual ou superior a 25. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao MELD calculado menor do que 25 versus MELD calculado igual ou superior a 25, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,321$; $p = 0,571$). Quando avaliada a sobrevida do paciente em relação ao MELD calculado do receptor em inferior ou igual a 18 versus MELD calculado de 19 a 24 versus MELD calculado igual ou superior a 25, observa-se que 163 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 90 receptores com MELD calculado inferior ou igual a 18, 52 com MELD calculado de 19 a 24 e 21 com MELD calculado igual ou superior a 25; 339 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo 175 com MELD calculado inferior ou igual a 18, 123

com MELD calculado de 19 a 24 e 41 com MELD calculado igual ou superior a 25. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação ao MELD calculado menor ou igual a 18 *versus* MELD calculado de 19 a 24 *versus* MELD calculado igual ou superior a 25, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,338$; $p = 0,845$).

Tabela 35. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **MELD calculado**.

MELD Calculado	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
< 25	440	157	283	0,571
≥ 25	62	30	32	
≤18	265	90	175	0,845
19-24	175	52	123	
≥25	62	21	41	

Gráfico 45. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando pacientes com MELD calculado < 25 *versus* ≥ 25 ($p > 0,05$).

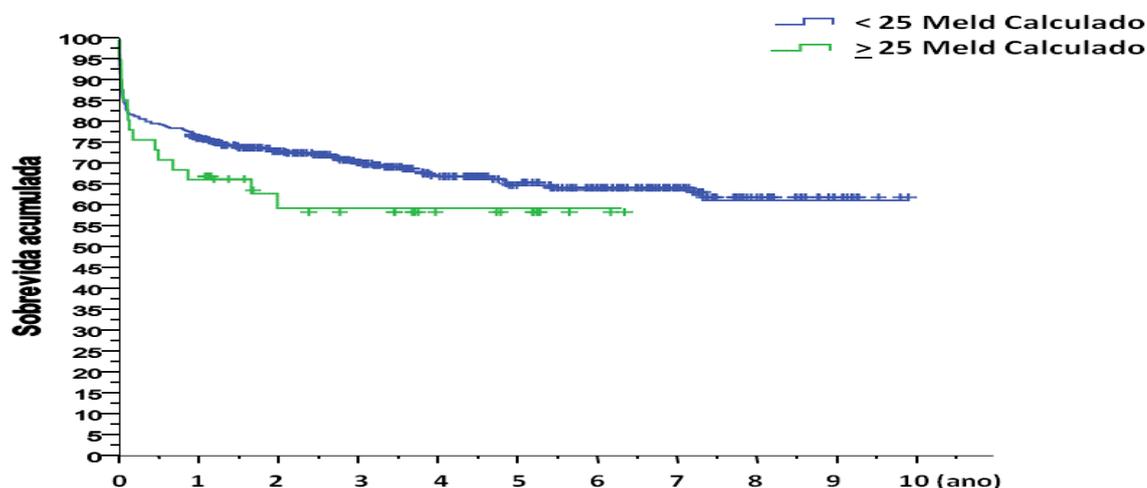
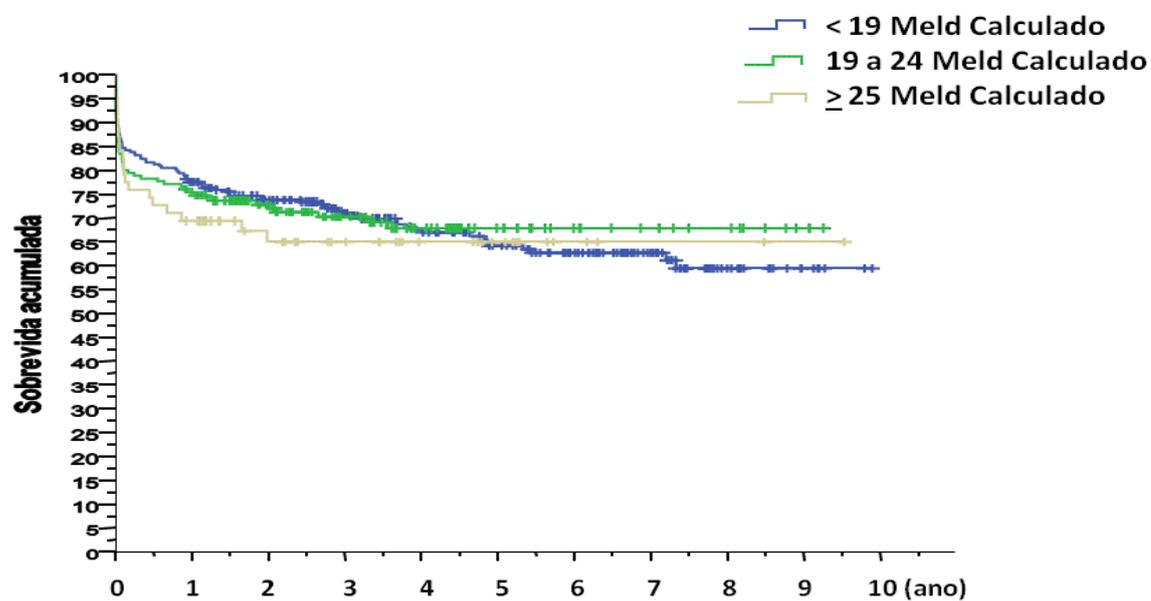


Gráfico 46. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando pacientes com MELD calculado < 18 versus 19-24 versus ≥ 25 ($p > 0,05$).



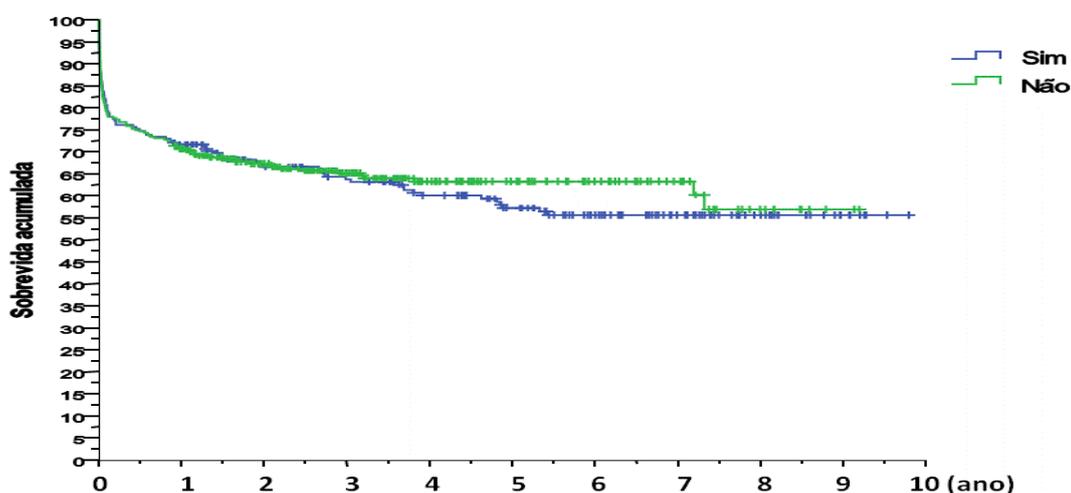
4.2.8 Uso de hemoderivados

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação ao uso de algum hemoderivado *sim versus não*, foram observados os seguintes resultados. 208 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 89 receberam algum hemoderivado e 119 não receberam nenhum tipo de hemoderivado; 347 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 133 fizeram uso de algum hemoderivado e 214 não usaram nenhum hemoderivado. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao uso de hemoderivado, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,154$; $p = 0,694$) (Tabela 36).

Tabela 36. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **uso de algum hemoderivado**.

Uso de algum hemoderivado	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
SIM	222	89	133	0,694
NÃO	333	119	214	

Gráfico 47. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando pacientes que fizeram uso de algum hemoderivado *SIM versus NÃO* ($p > 0,05$).

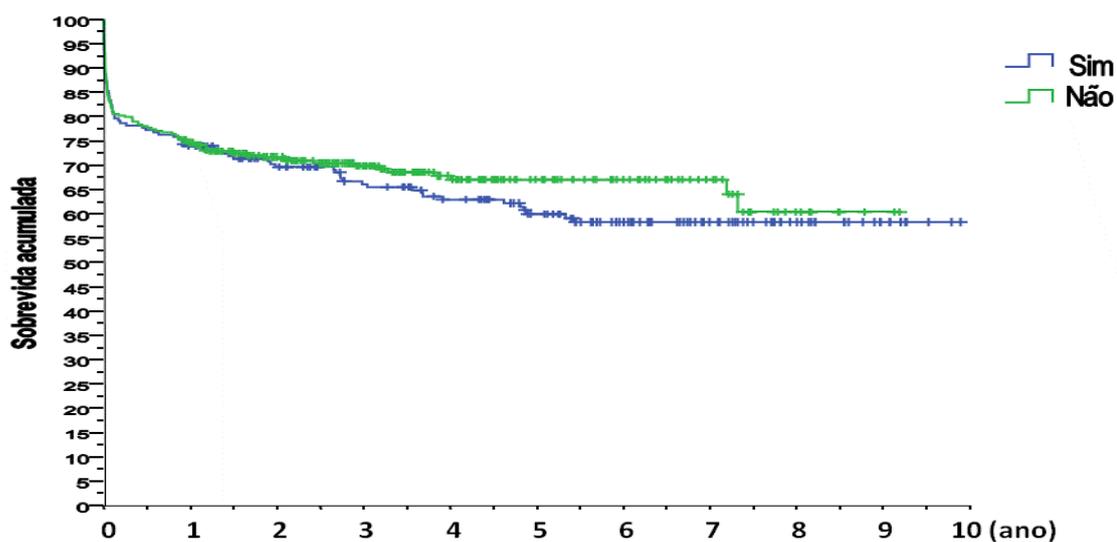


Quando analisada a sobrevida do paciente em relação ao uso de algum hemoderivado *sim versus não*, foram observados os seguintes resultados: 180 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 80 receberam algum hemoderivado e 100 não receberam nenhum tipo de hemoderivado; 347 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 131 fizeram uso de algum hemoderivado e 216 não usaram nenhum hemoderivado. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação ao uso de hemoderivado, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,710$; $p = 0,399$) (Tabela 37).

Tabela 37. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **uso de algum hemoderivado**.

Uso de algum hemoderivado	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
SIM	211	80	131	0,399
NÃO	316	100	216	

Gráfico 48. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando pacientes que fizeram uso de algum hemoderivado *SIM versus NÃO* ($p > 0,05$).



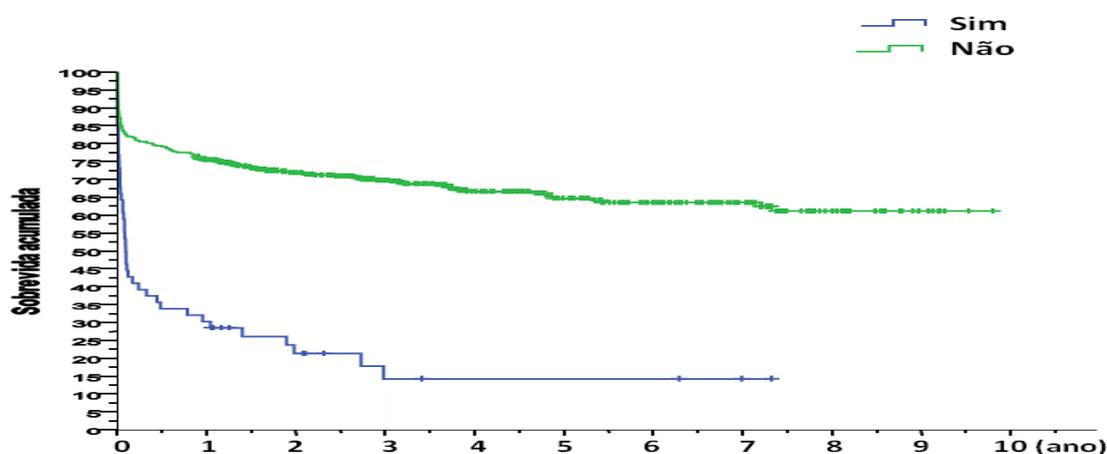
4.2.9 Necessidade de hemodiálise

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação à necessidade de hemodiálise nos primeiros 30 dias do transplante, *sim versus não*, foram observados os seguintes resultados. 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 45 realizaram hemodiálise e 162 não realizaram hemodiálise; 348 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 11 fizeram realizaram hemodiálise e 337 não. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à necessidade de hemodiálise, houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 75,963$; $p < 0,001^*$) (Tabela 38).

Tabela 38. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao **uso de hemodiálise até 30 dias do transplante**.

Uso de hemodiálise	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
SIM	56	45	11	< 0,001*
NÃO	499	162	337	

Gráfico 49. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando pacientes que fizeram uso de hemodiálise nos primeiros 30 dias de transplante, *SIM versus NÃO* ($p < 0,05^*$).



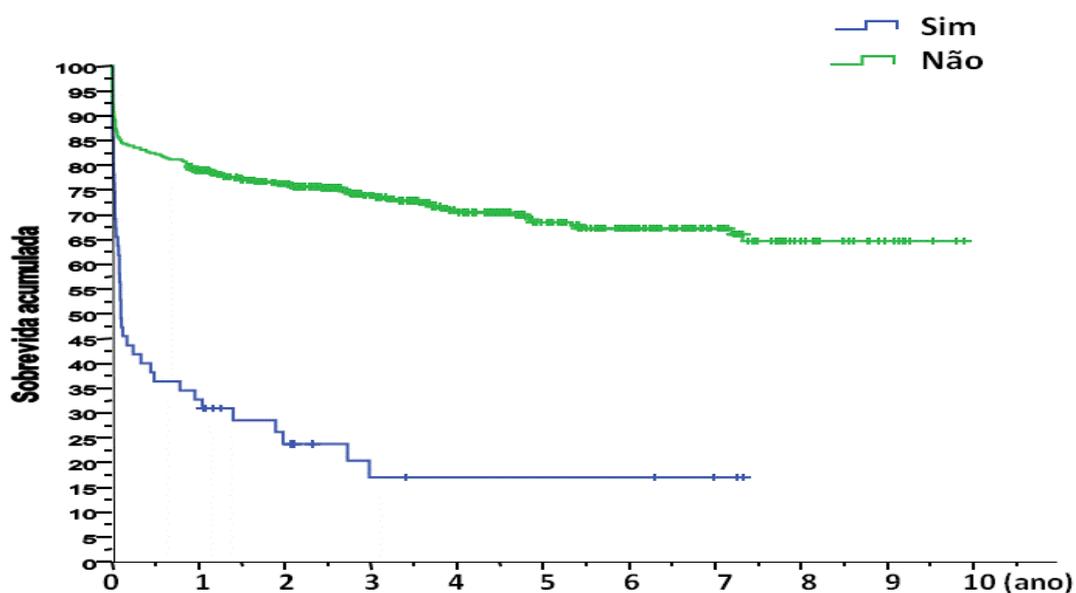
Quando analisado a sobrevida do paciente em relação à necessidade de hemodiálise nos primeiros 30 dias de transplante, *sim versus não*, foram observados os seguintes

resultados. 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 43 realizaram hemodiálise e 136 não. 348 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 12 fizeram hemodiálise e 336 não. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à necessidade hemodiálise, houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 81,586$; $p < 0,001^*$) (Tabela 39).

Tabela 39. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao **uso de hemodiálise até 30 dias do transplante**.

Uso de hemodiálise	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
SIM	55	43	12	< 0,001*
NÃO	472	136	336	

Gráfico 50. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando pacientes que fizeram uso de hemodiálise nos primeiros 30 dias de transplante, SIM *versus* NÃO ($p < 0,05^*$).



4.2.10 Estado de origem dos pacientes

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação à origem do paciente, se proveniente do Ceará *versus* outras unidades federadas, 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 107 eram provenientes do Ceará e 100 de outras unidades federadas (houve perda de 2 valores); 347 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 175 eram do Ceará e 172 de outras unidades federadas. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a origem do paciente Ceará *versus* outras unidades federadas, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,099$; $p = 0,753$) (Tabela 40).

Tabela 40. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto à unidade federada de origem: **Ceará versus Outras unidades federadas.**

Origem	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
Ceará	283	107	175	0,753
Outras unidades federadas	272	100	172	

Quando analisada a sobrevida do paciente em relação à origem do paciente, se proveniente do Ceará *versus* outras unidades federadas, 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 96 eram provenientes do Ceará e 83 de outras unidades federadas (houve perda de 2 valores); 348 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 175 eram do Ceará e 173 de outras unidades federadas. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação a origem do paciente Ceará *versus* outras unidades federadas, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,603$; $p = 0,437$) (Tabela 41).

Tabela 41. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao estado de Origem: **Ceará versus Outras unidades federadas.**

Origem	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
Ceará	271	96	175	0,437
Outras unidades federadas	256	83	173	

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação à origem do paciente, se proveniente do Ceará *versus* pacientes do Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão, 165 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 107 eram provenientes do Ceará e 58 do Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão; 270 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 176 eram do Ceará e 94 do Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à origem do paciente Ceará *versus* Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,015$; $p = 0,903$) (Tabela 42).

Tabela 42. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao Estado de origem: **Ceará *versus* Rio Grande do Norte (RN), Piauí(PI) e Maranhão(MA)**.

Origem	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
Ceará	283	107	176	0,903
RN, PI, MA	152	58	94	

Quando analisada a sobrevida do paciente em relação a sua origem do paciente, se proveniente do Ceará *versus* pacientes do Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão, 145 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 96 eram provenientes do

Ceará e 49 do Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão; 269 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 175 eram do Ceará e 94 do Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão. Quando aplicado o teste de Kaplan-Meier, analisando sobrevida do enxerto em relação à origem do paciente Ceará *versus* Rio Grande do Norte, Piauí ou Maranhão, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,055$; $p = 0,815$) (Tabela 43).

Tabela 43. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao Estado de Origem: **Ceará *versus* Rio Grande do Norte, Piauí e Maranhão.**

Origem	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
Ceará	271	96	175	0,815
RN, PI, MA	143	49	94	

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação à origem do paciente, se proveniente do Ceará *versus* pacientes do Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas, 131 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 107 eram provenientes do Ceará e 24 do Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas; 224 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 176 eram do Ceará e 48 do Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à origem do paciente Ceará *versus* Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,065$; $p = 0,910$) (Tabela 44).

Tabela 44. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto ao estado de origem: **Ceará *versus* Acre (AC), Pará(PA), Roraima(RR), Amapá(AP), Rondônia(RO), Amazonas(AM).**

Origem	N	Perda do	Censurado no	P
---------------	----------	-----------------	---------------------	----------

		Enxerto	Término do Período	
Ceará	283	107	176	0,910
AC, PA, RR, AP, RO, AM	72	24	48	

Quando analisada a sobrevida do paciente em relação à origem do paciente, se proveniente do Ceará *versus* pacientes do Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas, 115 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 96 eram provenientes do Ceará e 19 do Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas; 224 enxertos foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 175 eram do Ceará e 49 do Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à origem do paciente Ceará *versus* Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia ou Amazonas, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 0,891$; $p = 0,345$) (Tabela 45).

Tabela 45. Análise da sobrevida do **paciente** quanto ao estado de Origem: **Ceará versus Acre, Pará, Roraima, Amapá, Rondônia, Amazonas.**

Origem	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
Ceará	271	96	175	0,345
AC, PA, RR, AP, RO, AM	68	19	49	

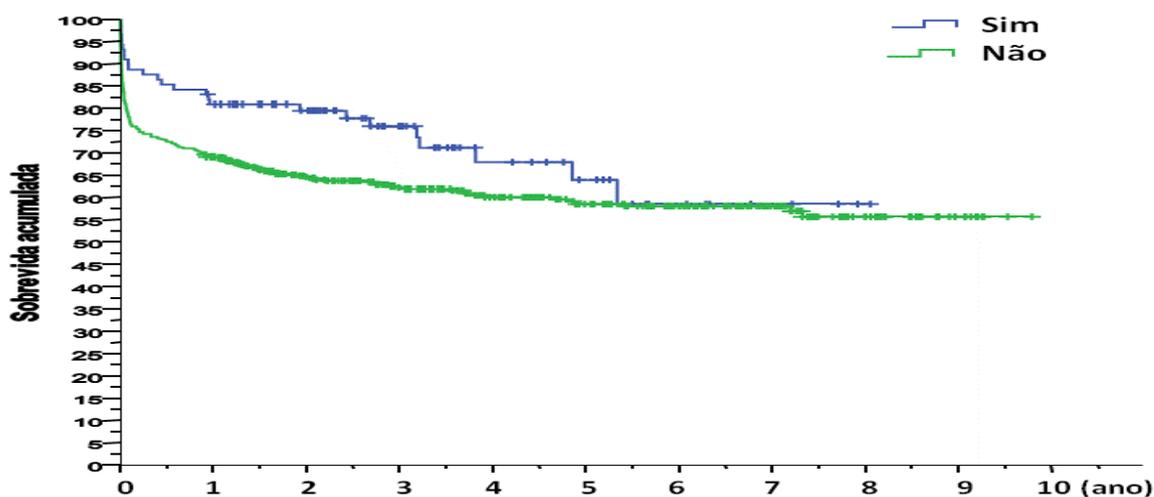
4.2.11 Presença de carcinoma hepatocelular

Quando analisada a sobrevida do enxerto em relação a presença do carcinoma hepatocelular (CHC) se *sim versus não* foram observados os seguintes resultados: 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 25 tinham hepatocarcinoma e 182 não tinham; 348 enxertos foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 64 tinham hepatocarcinoma e 284 não tinham. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação a presença do hepatocarcinoma *sim versus não*, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 3,625$; $p = 0,057$) (Tabela 46).

Tabela 46. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto à **presença do carcinoma hepatocelular**.

Carcinoma Hepatocelular	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
SIM	89	25	64	0,057
NÃO	466	182	284	

Gráfico 51. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando pacientes com carcinoma hepatocelular, *SIM versus NÃO*. ($p > 0,05$).

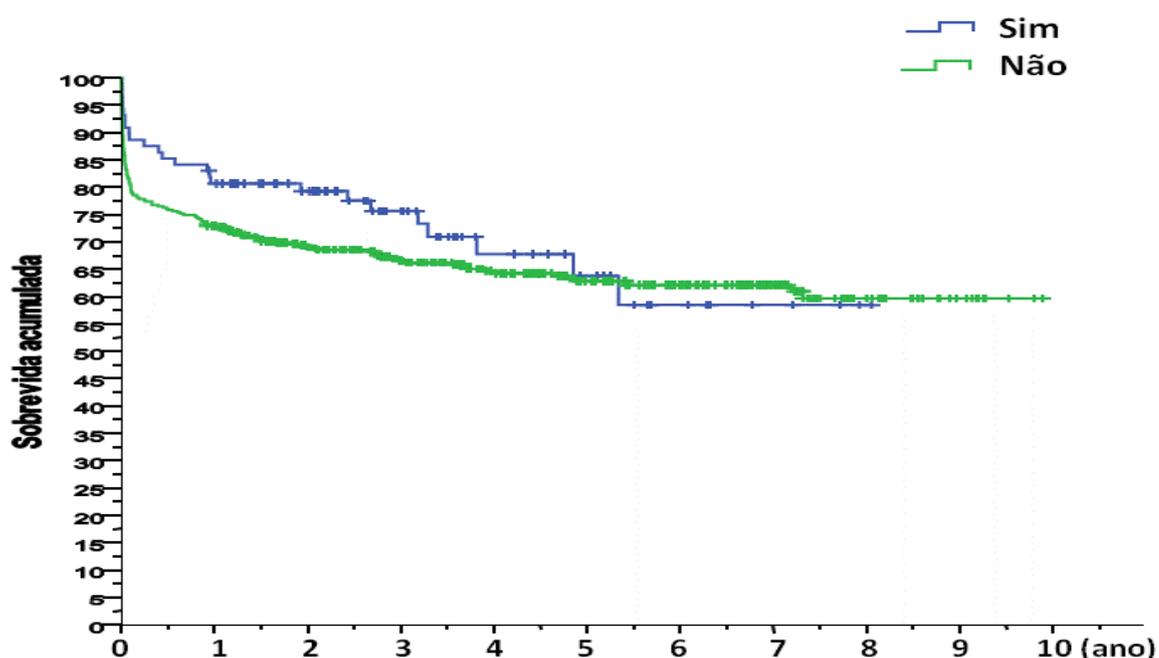


Quando analisada a sobrevida do paciente em relação a presença do hepatocarcinoma se *sim versus não*, eis os seguintes resultados; 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 25 tinham hepatocarcinoma e 154 não tinham; 348 pacientes foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 63 tinham hepatocarcinoma e 285 não tinham. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação à presença do hepatocarcinoma *sim versus não*, não houve diferença estatisticamente significativa ($\logrank = 1,280$; $p = 0,258$) (Tabela 47).

Tabela 47. Análise da sobrevida do **paciente** quanto **presença do hepatocarcinoma**.

Carcinoma Hepatoceular	N	Perda do Paciente	Censurado no Término do Período	P
SIM	88	25	63	0,258
NÃO	439	154	285	

Gráfico 52. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando pacientes com carcinoma hepatocelular, *SIM versus NÃO* ($p > 0,05$).



4.2.12 Sobrevida global

Quanto sobrevida global do enxerto e do paciente, eis os seguintes resultados.

A sobrevida do enxerto em 1, 3, 5 e 10 anos foi de 72%, 64%, 60% e 56%. A sobrevida do paciente em 1, 3, 5 e 10 anos foi de 74%, 68%, 64% e 60%.

Gráfico 53. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto de 555 transplantes realizados no período de maio de 2002 a maio de 2011.

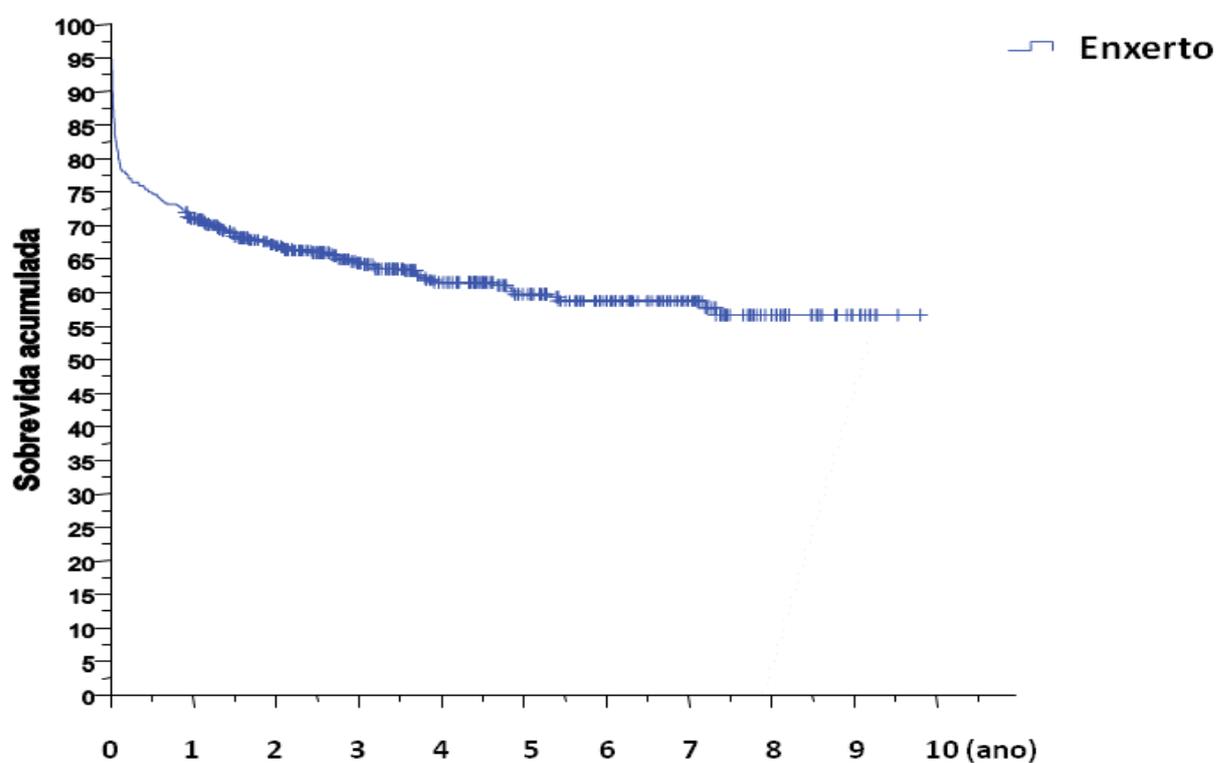
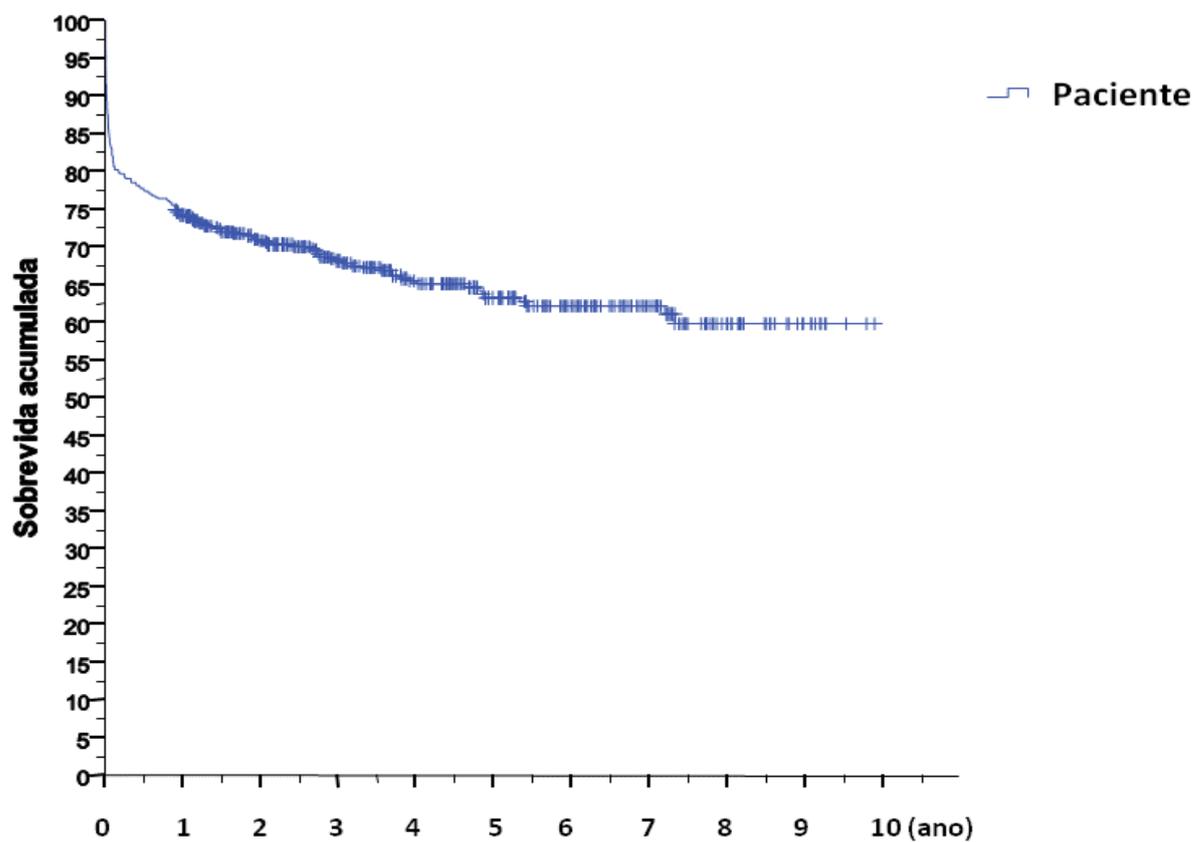


Gráfico 54. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente de 555 transplantes realizados no período de maio de 2002 a maio de 2011.



4.3 Quanto as Eras

Foram analisados 555 transplantes em 527 pacientes, sendo estes divididos em duas Eras. Na Era-I foram realizados 200 transplantes em 188 pacientes e na ERA-II foram realizados 355 transplantes em 339 pacientes.

Quanto aos dados do doador, a idade média foi de $33,70 \pm 1,012$ (Era-I) *versus* $35,34 \pm 0,842$ (Era-II), $p = 0,212$. A principal causa do óbito nas Eras foi o TCE, seguido do AVC. O níveis séricos de sódio nos doadores foi de $154,04 \pm 1,137$ mg/dl(Era-I) *versus* $153,39 \pm 0,823$ mg/dl(Era-II), $p = 0,643$. As aminotransferases variaram quanto às Eras em AST $86,41 \pm 6,477$ UI/L(Era-I) *versus* $113,77 \pm 9,194$ UI/L(Era-II), $p = 0,015^*$ e ALT $64,53 \pm 4,808$ UI/L(Era-I) *versus* $111,14 \pm 6,072$ UI/L(Era-II), $p = 0,502$. Quanto ao grau de esteatose do enxerto categorizado em menor do que 30% *versus* igual ou superior a 30% tem-se o seguinte resultado: na Era-I 7%(14) *versus* Era-II 2,3%(8), $p = 0,006^*$ (Tabela 48).

Tabela 48. Perfil dos doadores em relação às Eras.

Doador	Era – I (n = 200)	Era – II (n = 355)	P
Idade Doador (anos)	$33,70 \pm 1,012$	$35,34 \pm 0,842$	0,212
Causa do Óbito			
TCE	64%	57,9%	0,220
AVC	29,5%	36,7%	
Outros	6,5%	5,4%	
Sódio (mg/dl)	$154,04 \pm 1,137$	$153,39 \pm 0,823$	0,643
AST (UI/L)	$86,41 \pm 6,477$	$113,77 \pm 9,194$	0,015*
ALT (UI/L)	$64,53 \pm 4,808$	$111,14 \pm 6,072$	0,502
Grau de Esteatose			
< 30%	93%(186)	97,7%(347)	0,006*
≥30%	7%(14)	2,3%(8)	

Obs. Os dados estão expressos em média \pm EP ou %(n).

Quanto aos dados dos receptores a idade média foi de $48,87 \pm 0,934$ (Era-I) *versus* $46,49 \pm 0,815$ (Era-II), $p = 0,055$. Na Era-I prevaleceu o paciente com *Child B* (56,8%), seguido pelo *Child C* (35,4%) e *Child A* (7,8%); na Era-II, também prevaleceu o paciente com *Child B* (53,1%), seguido do *Child C* (39,6%) e *Child A* (7,3%), com $p = 0,646$.

A prevalência de CHC na Era-I foi de 9% (18) e na Era-II de 20% (71), $p < 0,001^*$. Quanto ao MELD calculado, Era-I $15,81 \pm 0,398$ versus Era-II $20,09 \pm 0,334$, $p < 0,001^*$. A necessidade de hemodiálise até trinta dias do transplante foi semelhante entre a Era-I e a Era-II, 11% (22) versus 9,6% (34), $p = 0,595$. A taxa de retransplantes entre a Era-I e a Era-II não foi significativa, 6% (12) versus 4% (16), $p = 0,321$. Em relação ao TIF, $387,17 \pm 8,059$ minutos (Era-I) versus $330,40 \pm 5,676$ minutos (Era-II), $p < 0,001^*$. Quanto ao TIQ, $53,70 \pm 1,272$ minutos (Era-I) versus $36,16 \pm 0,466$ minutos (Era-II), $p < 0,001^*$ (Tabela 49).

Tabela 49. Perfil dos receptores em relação às Eras.

Receptor	Era – I (n = 200)	Era – II (n = 355)	p
Idade	48,87 \pm 0,934	46,49 \pm 0,815	0,055
<i>Child</i>			
A	7,8%(15)	7,3%(22)	0,646
B	56,8%(109)	53,1%(161)	
C	35,4%(68)	39,6%(120)	
Prevalência CHC	9%(18)	20%(71)	< 0,001*
MELD calculado	15,81 \pm 0,398	20,09 \pm 0,334	< 0,001*
Hemodiálise	11%(22)	9,6%(34)	0,595
Retransplante	6%(12)	4%(16)	0,321
TIF (min)	387,17 \pm 8,059	330,40 \pm 5,676	< 0,001*
TIQ (min)	53,70 \pm 1,272	36,16 \pm 0,466	< 0,001*

Obs. Os dados estão expressos em média \pm EP ou %(n).

Quando avaliado o uso de hemoderivados no período transoperatório, comparando as duas Eras, eis os resultados: concentrado de hemácias $1,76 \pm 0,154$ (Era-I) versus $0,57 \pm 0,064$ (Era-II) unidades, $p < 0,001^*$; plasma fresco congelado $1,89 \pm 0,205$ (Era-I) versus $0,49 \pm 0,074$ (Era-II) unidades, $p < 0,001^*$; plaquetas $2,16 \pm 0,312$ (Era-I) versus $0,28 \pm 0,830$ (Era-II) unidades, $p < 0,001^*$; crioprecipitado $0,08 \pm 0,058$ (Era-I) versus $0,03 \pm 0,024$ (Era-II) unidades, $p = 0,376$. Quando comparados entre as duas Eras, a necessidade do uso de algum tipo de hemoderivado, eis o resultado: na Era-I 62,5% (125) dos transplantes usaram algum tipo de hemoderivado versus 27,5% (97) na Era-II, $p < 0,001^*$ (Tabela 50).

Tabela 50. Utilização de hemoderivados no período transoperatório quanto às Eras.

Receptor (unidade)	Era – I (n = 200)	Era – II (n = 355)	P
Concentrado de Hemácias	1,76±0,154	0,57±0,064	< 0,001*
Plasma Fresco Congelado	1,89±0,205	0,49±0,074	< 0,001*
Plaquetas	2,16±0,312	0,28±0,830	< 0,001*
Crioprecipitado	0,08±0,058	0,03±0,0,024	0,376
Uso de Algum Hemoderivado	62,5%(125)	27,5%(97)	< 0,001*

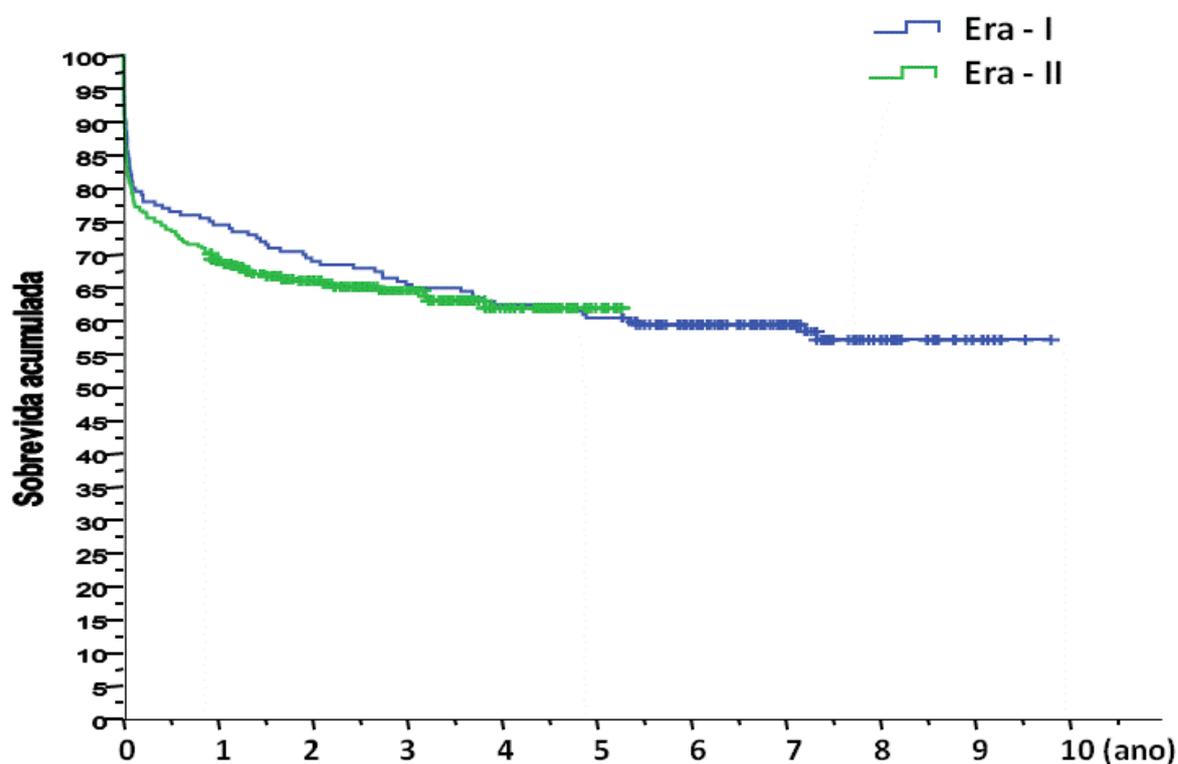
Obs. Os dados estão expressos em média ± EP ou %(n).

A sobrevida de 555 enxertos foi avaliada quanto à Era, dos quais 207 desenvolveram o evento (perda do enxerto no período), sendo que 82 enxertos eram da Era-I e 125 da Era-II, e 348 foram censurados (não houve perda do enxerto até o final do período), sendo que 118 eram da Era-I e 230 da Era-II.. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do enxerto em relação à Era-I *versus* Era-II, não houve diferença estatisticamente significativa (*logrank* = 0,326; *p* = 0,586) (Tabela 51).

Tabela 51. Análise da sobrevida do **enxerto** quanto às **ERAS**.

	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
ERA – I	200	82	118	0,586
ERA – II	355	125	230	

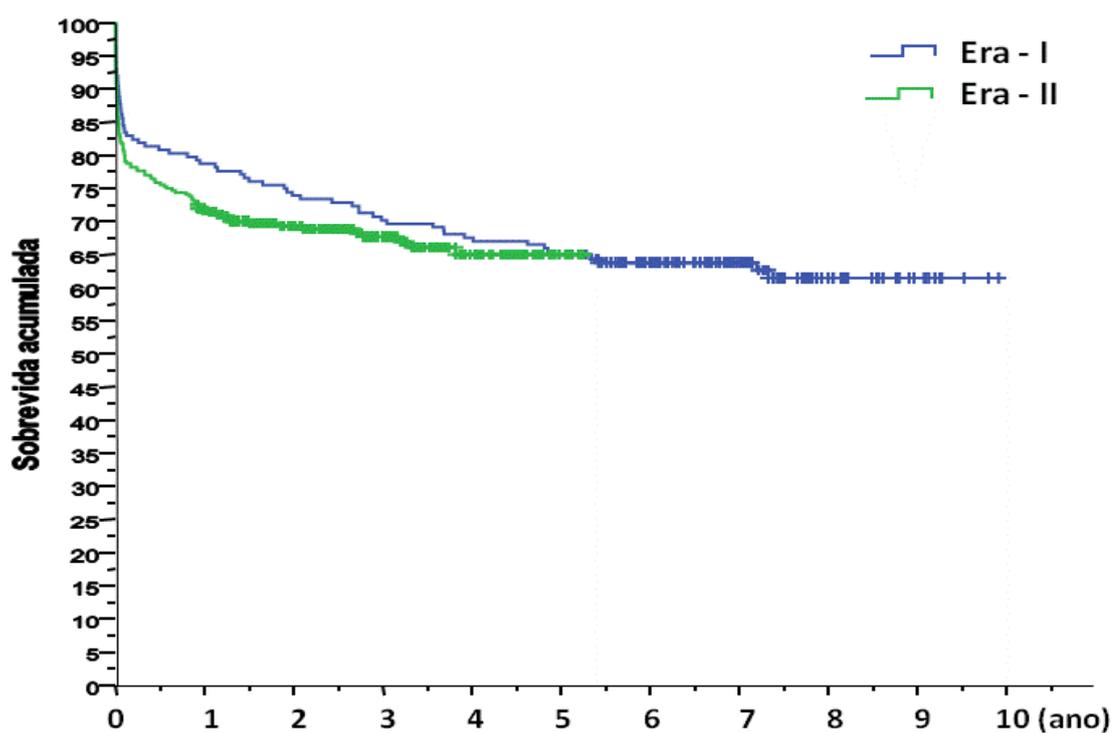
Gráfico 55. Curva de *Kaplan-Meier* do enxerto, comparando a Era-I *versus* Era-II (*p*>0,05).



A sobrevida de 527 pacientes foi avaliada quanto a Era, dos quais 179 desenvolveram o evento (perda do paciente no período), sendo que 70 pacientes eram da Era-I e 109 da Era-II, e 348 foram censurados (não houve perda do paciente até o final do período), sendo que 118 eram da Era-I e 230 da Era-II. Quando aplicado o teste de *Kaplan-Meier*, analisando sobrevida do paciente em relação à Era-I *versus* Era-II, não houve diferença estatisticamente significativa ($\text{logrank} = 0,712$; $p = 0,399$) (Tabela 52).

Tabela 52. Análise da sobrevida do **paciente** quanto às **ERAS**.

	N	Perda do Enxerto	Censurado no Término do Período	P
ERA – I	188	70	118	0,399
ERA – II	339	109	230	

Gráfico 56. Curva de *Kaplan-Meier* do paciente, comparando a Era-I *versus* Era-II ($p>0,05$).

4.4 Resultado da análise multivariada

4.4.1 Sobrevida do enxerto

O modelo de regressão multivariada de *Cox* revelou-se estatisticamente significativo ($X^2(10)=105.758$; $p<0.05$), indicando que um ou mais preditores é capaz de prever significativamente a ocorrência da perda do enxerto (evento de interesse). A análise descritiva da situação do enxerto revelou que 62,3% dos enxertos ($n=348$), se encontravam na situação de “vivos” ao término do período de estudo, sendo que em 37,3% ($n=207$) dos transplantes houve “perda” do enxerto no período. A tabela 53 traz os valores dos coeficientes de regressão de *Cox*, a sua significância estatística e a sua importância prática estimada pelo risco relativo (*Hazard Ratio*) para prever o evento.

Tabela 53 – Preditores no modelo multivariado de sobrevivência de *Cox* para a situação do enxerto em função da sobrevida.

Variáveis	B	EP	Wald	gl	p	RR	IC 95%
Idade(D) ≥ 65anos	-.148	.456	.106	1	.745	.862	.353-2.106
Idade(R) ≥ 65 anos	.095	.303	.098	1	.754	1.099	.607-1.990
Hep. Fulminante	.540	.351	2.368	1	.124	1.717	.862-3.417
Esteatose > 30%	.586	.311	3.554	1	.059	1.796	.977-3.303
TIQ ≥ 55min	-.076	.222	.117	1	.732	0.927	.600-1.431
TIF ≥ 600min	.606	.372	2.664	1	.103	1.834	.885-3.798
MELD (ca) ≥ 25	.065	.264	.061	1	.805	1.067	.636-1.790
Hemodialise	1.397	.188	55.522	1	<.001	4.044	2.800-5.840
Hemoderivados	.018	.162	.013	1	.909	1.019	.742-1.398

D: doador, R: receptor, ca: calculado. B: valores não estandardizados, EP: erro padrão, Wald: teste de Wald, GL: grau de liberdade, p: significância, RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança.

Dentre todos os preditores considerados, a esteatose > 30% (B=0.588; $p=0.059$; RR=1.796) e a hemodiálise (B=1.397; $p<0.001$; RR=4.044) foram estatisticamente significativos.

4.4.2 Sobrevida do Paciente

O modelo de regressão multivariada de *Cox* revelou-se estatisticamente significativo ($X^2(10)=105.772$; $p<0.05$), indicando que um ou mais preditores é capaz de prever significativamente a ocorrência da perda do paciente (evento de interesse). A análise descritiva da situação do paciente revelou que 65% dos pacientes ($n=347$) se encontravam na situação de “vivos” ao término do período de estudo, sendo que em 34% ($n=180$) dos pacientes houve “óbito” no período. A tabela 54 apresenta os valores dos coeficientes de regressão de *Cox*, a sua significância estatística e a sua importância prática estimada pelo risco relativo (*Hazard Ratio*) para prever o evento (Tabela 54).

Tabela 54 – Preditores no modelo multivariado de sobrevivência de *Cox* para a situação do paciente em função da sobrevida.

Variáveis	B	EP	Wald	gl	P	RR	IC 95%
Idade(D) ≥ 65anos	-.125	.456	.075	1	.784	.883	.361-2.156
Idade(R) ≥ 65 anos	.127	.303	.177	1	.674	1.136	.628-2.055
Hep. Fulminante	.557	.352	2.508	1	.113	1.745	.876-3.477
Esteatose>30%	.611	.311	3.864	1	.049	1.842	1.002-3.385
TIQ ≥ 55min	-.100	.222	.202	1	.653	.905	.586-1.398
TIF ≥ 600min	.556	.371	2.242	1	.134	1.744	.842-3.611
MELD (ca) ≥ 25	.075	.265	.079	1	.778	1.078	.641-1.812
Hemodialise	1.383	.187	54.767	1	< .001	3.989	2.765-5.754
Hemoderivados	.039	.162	.058	1	.810	1.040	.758-1.427

D: doador, R: receptor, ca: calculado. B: valores não standardizados, EP: erro padrão, *Wald*: teste de *Wald*, GL: grau de liberdade, *p*: significância, RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança.

Dos preditores utilizados, a hemodiálise ($B=1.383$; $p<0.001^*$; $RR = 3.989$) e a *esteatose* ($B=0.611$; $p=0.049$; $RR = 1.842$) apresentaram diferença significativa.

Dentre as variáveis predictoras não estatisticamente significativas no modelo, merece destaque a Hepatite Fulminante ($B=0.557$; $p=,113$) que apesar de não atingir significância estatística, apresenta um $RR=1.745$. Isto é, passar de qualquer etiologia, para a etiologia hepatite fulminante aumenta em 74.5% a probabilidade de o paciente falecer.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, a idade média do doador foi de apenas 34,75 anos, variando de dois a 75 anos, sendo que somente 6% dos doadores tinham mais de 60 anos.

É fato, também, que as características dos doadores mudam com o passar dos anos. Entre as décadas de 1980/90, a maioria dos doadores era de jovens e vítimas de traumatismo craniano. Em 1994, somente um a cada cinco doadores falecidos tinham mais de 50 anos de idade (MERION *et al.*, 2006).

Na Espanha, em 1991, somente 2% dos doadores de fígado tinham mais de 60 anos. Em 1996, esse número aumentou para 10%, em 2001 passou a representar 20% do total e em 2005, mais de 30%; enquanto que nos Estados Unidos esse percentual representava 13,3% (ADAM *et al.*, 2003; FONDEVILA; GHOBRIAL, 2005; LAKE *et al.*, 2005). Em algumas outras regiões, como em *Castilla La Mancha*, a idade média do doador em 2010 chegou a 64 anos de idade, sendo cinco anos a mais que a média espanhola (*Servicio Salus de Castilla-La Mancha*, 2010).

Segundo a *Associations pour le Don d'Organes et de Tissus humains* (ADOT), em 2011, a idade média do doador na França foi de 53,6 anos, sendo que 31% dos doadores tinham mais de 65 anos (ADOT, 2011).

Um trabalho italiano realizado entre 2007 e 2009 demonstrou que a média de idade dos doadores na Itália é de 56 anos, sendo que 60% dos doadores possuem mais de 50 anos, sendo atualmente a média de idade do doador superior à do receptor (ANGELICO *et al.*, 2011).

A *Eurotransplat* regula 41 centros transplantadores dos seguintes países: Áustria, Alemanha, Bélgica, Croácia, Eslovênia e Holanda. A média de idade do doador, segundo a *Eurotransplat* em 2011, foi de 53 anos (EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION, 2011). Segundo a *UNOS*, no ano de 2007, a idade média do doador nos Estados Unidos foi de 42 anos.

A jovialidade dos doadores no presente estudo está intrinsecamente relacionada à causa do óbito, pois 60% desses doadores foram vítimas de traumatismo crânio encefálico. Esses pacientes eram em sua maioria homens (68%) e vítimas de acidente motociclístico ou perfuração craniana por arma de fogo. Nessa casuística, apenas 35% dos doadores foram

vítimas de acidente vascular cerebral. Na Espanha, diferentemente, segundo dados do relatório do *Servicio Salus de Castilla-La Mancha*, em 2010, 63% dos doadores eram homens sendo que a principal causa de óbito (67%) foi o acidente vascular cerebral (SERVICIO SALUS DE CASTILHA-LA MANCHA, 2010).

Neste estudo, foram utilizados cinco doadores com mais de 70 anos de idade, tendo todos os enxertos e pacientes evoluído com 100% de sobrevida. A idade do doador foi estratificada em três grupos: até 60 anos *versus* igual ou superior a 60 anos, até 65 anos *versus* igual ou superior a 65 anos e até 70 anos *versus* igual ou superior a 70 anos, sendo avaliada a sobrevida do paciente e do enxerto em dez anos de seguimento. Assim sendo, não houve diferença estatística entre as sobrevidas do enxerto e do paciente entre os grupos.

Doadores de mais de 50 anos de idade são associados à disfunção primária do enxerto, entretanto vários estudos consideram outros fatores associados e não somente a idade isolada, sugerindo que a sobrevida de doadores idosos sem outras comorbidades é semelhante à de doadores mais jovens (WALL *et al.*, 1990; MOR *et al.*, 1992; KARATZAS *et al.*, 1997; BRICENO *et al.*, 1997; OH *et al.*, 2000).

Fruhauf *et al.* (2011), após análise de 2095 pacientes submetidos a transplante na Alemanha, no período compreendido entre 2006 e 2008, verificaram após análise dicotomizada da idade do doador em até 65 anos *versus* maior ou igual a 65 anos que havia diferença significativamente estatística na sobrevida dos pacientes, com curva de sobrevida melhor para os mais jovens.

Nos Estados Unidos, equipes transplantadoras de Detroit e Rochester publicaram resultados animadores, utilizando 25 doadores de mais de 70 anos. A média de idade desses doadores foi de 74 anos, variando entre 70 e 80 anos com sobrevida em 1 e 3 anos de 95% e 89%, respectivamente (KIM *et al.*, 2005).

Faber *et al.* (2011) analisaram a sobrevida em um ano de 272 transplantes realizados com órgãos provenientes de doador falecido. Os doadores foram divididos em quatro grupos quanto à idade: até 50 anos, de 50 a 59 anos, de 60 a 69 anos e com idade superior a 70 anos. Assim sendo, observaram que não houve diferença significativamente estatística quanto à disfunção inicial do enxerto, complicações cirúrgicas ou taxa de mortalidade em um ano.

Em 2010, um editorial publicado no jornal da Sociedade Americana de Geriatria citou o fato de um paciente ter recebido um fígado de um doador de 97 anos, vítima de

acidente vascular cerebral e que no momento da cirurgia de captação estava estável hemodinamicamente e com baixa dose de drogas vasoativas, tendo o receptor evoluído para alta hospitalar no 15º dia de pós-operatório, com pico máximo de aminotransferases de 551U/L. Três anos após o transplante, ou seja, no centésimo aniversário do enxerto, foi realizado uma biopsia hepática que revelou mínima esteatose hepática e moderada fibrose periportal (BALLARIN *et al.*, 2010).

De acordo com o presente estudo, é viável utilizar doadores idosos. Alguns fatores podem ter contribuído para sobrevida semelhante entre doadores idosos e não idosos, neste estudo, como o fato de que nesta série o tempo de isquemia fria foi inferior a seis horas. É possível que o baixo TIF protegeu o enxerto do doador idoso dos efeitos deletérios da isquemia fria prolongada, como sugerido por outros autores (HARRING; O'MAHONY e GOSS, 2011).

Assim sendo, há referências na literatura de que a idade do doador isoladamente, não deve ser fator de descarte do enxerto. A sua utilização deve está condicionada a enxertos com baixo grau de esteatose, baixo tempo de isquemia fria e quente, estabilidade hemodinâmica no doador e de preferência em receptores não portadores de hepatite pelo vírus C (ROMAGNOLI *et al.*, 2001; CESCONE *et al.*, 2003; GRAZI *et al.*, 2008; VERZARO; MINERVINI e GRIDELLE, 2008).

Neste estudo, o nível sérico do sódio dos doadores teve média de 153,63 mg/dl, variando de 125 a 208 mg/dl. Quando categorizados os níveis séricos de sódio do doador em menor do que 170 mg/dl e igual ou superior a 170 mg/dl e analisada a curva de sobrevida dos enxertos e dos pacientes em dez anos e comparadas as curvas através do teste de *logrank*, não foi encontrada diferença estatística entre a sobrevida dos grupos, apesar de terem sido utilizados 65 enxertos provenientes de doadores com sódio igual ou superior a 170 mg/dl.

Na década de 1990, a hipernatremia no doador foi identificada como fator de risco para a não função do enxerto (AVOLIO *et al.*, 1991; GONZALEZ *et al.*, 1994; FIGUERAS *et al.*, 1996; BRICENO *et al.*, 1997; TOTSUKA *et al.*, 1999). Um trabalho realizado na Universidade da Califórnia - Los Angeles, com 59 pacientes e outro trabalho austríaco, com 120 pacientes, demonstraram aumento da taxa da perda do enxerto associada a doadores com valores séricos do sódio superiores a 170 mEq/L e 155 mEq/L.(MARKMANN *et al* 2001; POKORNY *et al.*, 2005).

O efeito deletério do sódio é associado a um maior edema celular no enxerto, em razão do aumento da osmolaridade, e conseqüentemente, maior lesão celular durante a fase de armazenamento e de reperfusão (TOTSUKA *et al.*, 1999). Um artigo da Universidade de Pittsburgh e outro da Califórnia propuseram que o tratamento aguda da hipernatremia, momentos antes da cirurgia de captação, minimizaria os efeitos deletérios do sódio ao enxerto (TOTSUKA *et al.*, 1999; BUSUTTIL; TANAKA, 2003).

Quatro estudos recentes, entretanto, mostraram que não há relação entre os níveis de sódio sérico do doador e a evolução pós-transplante (TEKIN *et al.*, 2004; RENZ *et al.*, 2005; TECTOR *et al.* 2006; MANGUS *et al.*, 2010). Um destes estudos foi realizado na Universidade de Indiana, no período de 2001 a 2005, sendo observado que não havia diferença na sobrevida de enxertos provenientes de doadores com sódio sérico igual ou superior a 170 md/dl (TECTOR *et al.*, 2006).

Uma possível explicação para a disparidade entre os artigos, é que talvez o tempo de exposição do enxerto a hipernatremia, durante a fase de isquemia, seja o ponto-chave. Um sistema de transplantes eficiente em que o tempo de procura do órgão, captação e implante do enxerto seja rápido, diferentemente de décadas atrás, possa ser a diferença. Mangus *et al.*(2010) sugerem que o bom resultado com enxertos provenientes de doadores com hipernatremia decorre do fato da cirurgia de remoção do enxerto raramente durar mais de duas horas, seguida de rápido transporte e implante com tempo de isquemia fria na maioria das vezes inferior a sete horas e isquemia quente inferior a 30 minutos, logo minimizando os efeitos deletérios da hipernatremia. Assim sendo, sugere-se que enxertos provenientes de doadores com sódio elevado possam ser usados com segurança e sem impacto negativo para o paciente.

Neste estudo, os valores das aminotransferases séricas AST e ALT não interferiram na sobrevida do enxerto e do paciente, mesmo quando categorizados em níveis superiores a 150UI/L ou a 500UI/L.

Schemmer *et al.* (2007) consideram vários fatores de risco inerentes ao doador como variáveis de risco para disfunção do enxerto; sendo consideradas aminotransferases hepáticas três vezes o valor normal, um destes. Ao término deste estudo, entretanto, não foi observado aumento do risco de vida para o receptor quanto ao aumento das enzimas hepáticas.

Kitchens et al. (2011) publicaram uma revisão sobre o uso de enxertos hepáticos provenientes de doadoras que haviam falecido por síndrome de Hellp. Esta revisão traz dados de seis doadores com síndrome de Hellp utilizados para o transplante. Somente um paciente foi a óbito por grave disfunção do enxerto. Logo, sugerem que picos de aminotransferases não possuem bom valor preditivo negativo quanto ao uso do enxerto.

Na Alemanha, em 2011, onde foram analisados 2175 doadores de fígado entre 2006 e 2008, e a elevação das enzimas hepáticas do doador não demonstrou impacto negativo na sobrevida dos pacientes (FRUHAUF *et al.*, 2011), assim como no presente estudo.

A esteatose hepática esta associada principalmente à idade avançada do doador (McCORMARK *et al.*, 2007; SPITZER *et al.*, 2010), ao elevado índice de massa corpórea (McCORMARK *et al.*, 2007) e aos doadores do sexo masculino (VERRAN *et al.*, 2003; DURAND *et al.*, 2008).

Neste estudo, 4% dos doadores (n = 22) expressaram grau de esteatose macrovesicular superior a 30%, sendo que 2,7% dos enxertos (n= 15) exibiram esteatose entre 30 e 60% e 1,3% (n = 7) mais de 60%. Esta incidência esta aquém da literatura mundial que varia entre 9 e 26% (D'ALESSANDRO *et al.*, 1991; LOINAZ; GONZALEZ, 2000), provavelmente porque os doadores do presente estudo possuíam menor média de idade.

A esteatose hepática é classificada em microvesicular e macrovesicular. Na classificação microvesicular, os vacúolos de gordura são menores do que o núcleo celular e na macrovesicular, são iguais ou maiores do que o núcleo celular. A esteatose microvesicular, quando predominante, não tem sido associada à diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente (FISHBEIN *et al.*, 1997; URENA *et al.*, 1998; BRICENO; SOLORZANO e PERA, 2000; ROSSI *et al.*, 2001), diferentemente da macrovesicular (TODO *et al.*, 1989; ADAM *et al.*, 1991; D'ALESSANDRO *et al.*, 1991; CHUI *et al.*, 2000). Assim sendo, no presente estudo, foi levado em consideração o grau de esteatose macrovesicular dos enxertos.

O acúmulo de gordura nos hepatócitos é associado à obstrução dos espaços sinusoidais, diminuição da capacidade de armazenamento de energia durante o período de isquemia fria, disfunção das células de Kupffer, aumento da adesão leucocitária, peroxidação lipídica e necrose das células endoteliais (THURMAN *et al.*, 1995;

FUKUMORI *et al.*, 1997; TAKEDA *et al.*, 1999; SAWAYA *et al.*, 1999). Esses eventos exacerbam a lesão de isquemia e reperfusão por diminuição do fluxo sanguíneo sinusoidal, apoptose celular, necrose celular e finalmente danos aos hepatócitos (BUSUTTLIL; TANAKA, 2003).

Coêlho (2007), após análise de 176 doadores categorizados quanto à intensidade da esteatose macrovesicular, demonstrou que apenas 7,8% dos doadores daquela amostra apresentam esteatose superior a 30% e que todos os transplantes realizados com doadores com esteatose maior do que 60% evoluíram com disfunção primária do enxerto ou não função do enxerto.

A presença de esteatose hepática no enxerto envolvendo mais de 30% dos hepatócitos, do tipo macrovesicular, é associada com menor sobrevida do enxerto (ZAMBONI *et al.*, 2001; VERRAN *et al.*, 2003; BRICENO *et al.*, 2005). Esses enxertos, contudo, podem ser utilizados com cautela (VERRAN *et al.*, 2003; AFONSO *et al.*, 2004). Os enxertos com mais de 60% de esteatose, no entanto, só devem ser usados em situação de urgência, pois há diminuição na sobrevida do paciente e do enxerto (LOINAZ; GONZALEZ, 2000).

No presente estudo, quando categorizados os enxertos em esteatose inferior a 30% *versus* esteatose superior a 30%, houve impacto importante na sobrevida do enxerto, sendo de 76%, 68% e 65% *versus* 46%, 42% e 35%, respectivamente, para 1, 3, 5 anos de seguimento ($p < 0,001^*$). A sobrevida do paciente também foi significativamente diferente sendo de 77%, 72% e 65% *versus* 47%, 44% e 36% respectivamente em 1, 3, 5 anos de seguimento ($p < 0,001^*$). Assim sendo, houve uma nova recategorização em enxertos com menos do que 30% de esteatose, entre 30% e 60% e maior que 60%, diminuindo assim o viés dos enxertos com mais de 60%. A sobrevida do enxerto e do paciente, entretanto, também ficou abaixo do esperado quando analisado as três curvas de sobrevivência (Gráfico 21).

De Graaf *et al.* (2012), após análise de 255 doadores, evidenciaram que 72% desses doadores demonstravam esteatose, sendo 62% do tipo microvesicular e 38% do tipo macrovesicular, sendo que a maioria dos enxertos (94%) que possuíam esteatose macrovesicular também expressavam esteatose microvesicular. Não função primária do enxerto ($p = 0,002$), insuficiência renal no pós-operatório ($p = 0,04$) e necessidade de retransplante ($p = 0,01$), foram fortemente associadas a enxertos com esteatose acentuada do

tipo macrovesicular, logo, com impacto importante na sobrevida do paciente em 3 meses e 1 ano.

Spitzer *et al.*(2010) analisaram todos os transplantes realizados com doador falecido nos Estados Unidos, no período de outubro de 2003 a fevereiro de 2008, totalizando 21,777 transplantes. Foi confeccionado um modelo de proporcionalidade de Hazard incluindo dados dos doadores e o grau de esteatose do enxerto. Deste total, cerca de 5000 enxertos foram biopsiados e tiveram seu grau de esteatose macrovesicular mensurado analisado em conjunto com o *Donor Risk Index* (FENG *et al.*, 2006) que leva em consideração as seguintes características do doador: idade, causa do óbito, raça, *split*, peso, critérios de alocação e tempo de isquemia fria. Dessa forma, o artigo concluiu que doadores com idade elevada (> 40 anos), esteatose acentuada (>30%), elevado tempo de isquemia fria (> 5 horas) e doação após parada cardíaca estão fortemente associados à diminuição da sobrevida global do enxerto, sendo a esteatose um fator independente. Esse artigo sugere, entretanto, que enxertos com mais de 30% de esteatose podem ser usados com cautela, desde que não haja outros fatores de risco relacionados ao doador.

Neste estudo, nota-se redução progressiva do tempo médio de isquemia quente com o passar dos dez anos de experiência. O tempo médio em 2002 era de 62 minutos, chegando a 31 minutos em 2011 como média geral de 41 minutos. Tal fato pode refletir o acúmulo de experiência da equipe, que hoje realiza cerca de 120 transplantes ano, mostrando um ganho técnico na confecção das anastomoses vasculares no decorrer dos anos. Quando estabelecidos pontos de corte para o tempo de isquemia quente em 45 e 55 minutos e comparados com a sobrevida do paciente e do enxerto por meio das curvas de *Kaplan-Meier*, não houve diferença estatística significativa.

Um prolongado tempo de isquemia quente parece intensificar as lesões promovidas durante o período de isquemia fria (CLAVIEN; HARVEY e STRASBERG, 1992; PLOEG *et al.*, 1993; PIRATVISUTH *et al.*, 1995; DUNNE *et al.*, 1997). Piratvisuth *et al.* (1995) correlacionaram o TIQ com a sobrevida do enxerto.

Platz *et al.* (1997) demonstraram em um estudo com 85 transplantados que o aumento do TIQ acarreta maior resposta inflamatória sistêmica e aumenta a morbidade para o paciente.

Busuttil *et al.*(2005), após análise de 3200 transplantes consecutivos em 2662 receptores, realizados no período de 1984 a 2001, observaram que o TIQ superior a 55 minutos tinha 2.294 vezes mais chance de óbito (BUSUTTIL *et al.*, 2005). Chen *et al.*(2007) demonstraram que um tempo de isquemia quente superior a 45 minutos aumenta o risco de disfunção primária do enxerto em até 3.8 vezes.

Srivatavauksorn *et al.*(2012) demonstraram também uma forte associação entre o tempo de isquemia quente e disfunção primária do enxerto, sugerindo que o tempo de isquemia quente maior do que 45 minutos, em uma regressão multivariada, é um dos principais fatores de risco associado a disfunção primária do enxerto.

Essa discordância de resultados entre o presente estudo e a literatura, provavelmente, é reflexo de uma média inferior a 45 minutos, em associação a um baixo tempo de isquemia fria, doadores jovens e baixa incidência de esteatose nos enxertos. Somente 12% dos transplantes apresentaram TIQ superior a 55 minutos.

Observa-se nesta casuística que o tempo de isquemia fria teve suas médias em todos os anos sempre inferiores a 600 minutos (10h), preocupação da equipe desde a implantação do programa em 2002, quando o tempo médio de isquemia fria era de 440 minutos (Tabela 20).

Em 2011, o tempo médio de isquemia fria passou a ser de 347 minutos, ou seja, uma diferença de 93 minutos para o início do programa (1h 33min). Essa média é atingida pelo fato de os transplantes serem iniciados quase que imediatamente após a perfusão do enxerto na cirurgia de captação, logo minimizando ao máximo o tempo de isquemia fria e consequentemente seus efeitos deletérios.

Quando o tempo de isquemia fria é dicotomizado em até 360 minutos *versus* maior ou igual a 360 minutos, em até 600 minutos *versus* maior ou igual a 600 minutos e comparado com as curvas de sobrevida global do enxerto e do paciente, há uma diferença significativamente estatística na sobrevida do enxerto em transplantes com mais de 600 minutos ($p = 0,034^*$). No estudo, somente 26 transplantes foram realizados com tempo de isquemia fria superior a 600 minutos, ao contrário de outros fatores, esse tempo pode ser controlado e minimizado pelas equipes, aumentando as chances de sucesso no transplante.

O tempo de isquemia fria é, reconhecidamente, um fator independente de perda do enxerto após o transplante (HONG; BUSUTTIL, 2008). O tempo entre 10 e 12h, tem

impacto negativo na evolução do enxerto, com aumento da percentagem de não função (FURUKAWA *et al.*, 1991; TOTSUKA *et al.*, 2002). O mecanismo não é bem claro, mas acredita-se que há um potencialização da lesão de isquemia e reperfusão. A lesão relacionada ao TIF é exacerbada, especialmente, quando as características do doador e do receptor não são ideais (HARRING; O'MAHONY e GOSS, 2011).

A isquemia fria prolongada, em fígados esteatóticos, parece aumentar a adesão molecular, infiltração dos neutrófilos, alterações na microcirculação, liberação de citocinas pelas células de Kupffer e peroxidação lipídica (SELZNER *et al.*, 2000).

Boudjema *et al.* (2012), após análise de 14637 receptores, sugeriram que receptores com diabetes ou obesos e doadores da raça negra influenciariam de maneira negativa os resultados de sobrevidas em pacientes que receberam enxertos com mais de 12h de isquemia fria.

Outro exemplo associado a piora da evolução de enxertos com TIF prolongada é a sua associação com enxertos com esteatose de moderada a intensa, estando relacionado ao aumento da não função e disfunção do enxerto (MARSMAN *et al.*, 1996).

Salizzoni *et al.* (2003) demonstraram aumento significativo na perda do enxerto quando associada a macroesteatose maior do que 15% e TIF superior a 10h.

Assim como proposto na literatura, no presente estudo, após análise univariada, o TIF superior a 600 minutos demonstrou impacto negativo na sobrevida do enxerto.

Neste estudo, foi observado que a média de idade dos receptores foi de 47,35 anos, variando de 7 a 71 anos.

Segundo dados do registro americano de transplantes do período de 1988 a julho de 2012, com mais de 100 mil transplantes de fígado, a incidência média de receptores de mais de 65 anos de idade foi de 8.1%. Neste mesmo registro, nota-se que há 20 anos (1992) os receptores de mais de 65 anos representavam somente 5,1% do total de transplantes realizados. Atualmente, dados referentes ao período de janeiro a julho de 2012, os receptores com mais de 65 anos representam 13,2% do total de transplantes realizados no período. Tal fato está refletindo o envelhecimento global da população. Esse mesmo registro reportou sobrevida global de receptores com mais de 65 anos, no período de 1997 a 2004, de 81%, 68% e 62%, respectivamente em 1, 3 e 5 anos (UNOS, 2012). Parte da Europa, representada

pela *Eurotransplant*, reportou em 2011 uma média de idade do receptor de 54 anos (EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION, 2011).

Neste estudo, a média de idade do receptor foi um pouco aquém das médias estadunidenses e europeias, provavelmente porque se tem uma expectativa de vida global menor do que a desses países e maior dificuldade de acesso ao sistema de saúde.

Nesse estudo, foram realizados 33 transplantes (5,9%) em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e que apresentaram sobrevida semelhante aos receptores com idade inferior a 65 anos. Destes pacientes, quatro receptores tinham idade igual ou superior a 70 anos, sendo que todos estão vivos até a data de censura deste trabalho (maio de 2012), com tempo de seguimento médio de 2 anos, 7 meses e 8 dias (938 dias).

Busuttil *et al.*(2005), após análise multivariada de 3200 transplantes realizados no período de 1984 a 2001, reportaram que receptores com idade superior a 55 anos teriam risco relativo de óbito aumentado em 1.47 vez.

Ravaioli *et al.* (2009), após análise de 575 pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro da Itália, indicaram média de idade do receptor de 52 anos. Esse mesmo estudo dicotomizou a idade do receptor, analisando de maneira univariada, em até 60 anos e maior ou igual a 60 anos. Assim sendo, reportou sobrevida em 1 e 3 anos de 83% e 66% para receptores com menos de 60 anos e de 78% e 57% para receptores com idade igual ou superior a 60 anos, sem diferença estatisticamente significativa.

Adani *et al.*(2009) analisaram 500 transplantes realizados em duas universidades italianas e compararam a sobrevida de transplantes realizados em receptores entre 18 e 40 *versus* receptores com idade superior a 63 anos. A taxa de sobrevida dos pacientes em 1, 3, 5 e dez anos foi de 75% *versus* 78%, 65% *versus* 78%, 65% *versus* 78% e 52% *versus* 65% quando comparados os dois grupos, logo sem diferença estatisticamente significativa. Após análise multivariada dos dados, a idade do receptor continuou a não ter impacto na sobrevida dos pacientes.

Aduen *et al.*(2009), após estudo controlado realizado na *Mayo Clinic*, em que foram comparadas a taxa de sobrevida do enxerto e dos pacientes, dicotomizando a idade do receptores em até 60 anos *versus* idade superior ou igual a 70 anos, observaram que não houve diferença, em um seguimento médio de cinco anos, tanto na sobrevida do enxerto e

quanto do paciente. Sugerindo, portanto, que somente a idade não pode ser fator de exclusão para o transplante.

Uma análise multivariada realizada em 2010 por um centro de transplantes do Canadá, após análise de 788 transplantes com idade média do receptor de 52 anos, não identificou a idade como fator de risco associado à sobrevida do paciente (NAFIDI *et al.*, 2010).

Neste estudo, não houve diferença na sobrevida do enxerto e do paciente, quando analisadas as curvas de sobrevida em receptores com idade de até 65 anos *versus* receptores com idade igual ou superior a 65 anos. Quando a idade foi dicotomizada em até 18 anos, de 18 a 55 anos e idade maior do que 55 anos, também não houve diferença estatística. Logo, este estudo sugere que a idade, isoladamente, parece não interferir na sobrevivência do enxerto e do paciente, assim como os trabalhos italianos, canadenses e estadunidenses referidos anteriormente.

A hepatite pelo vírus C é a causa mais comum de hepatopatia crônica e a principal causa de transplante de fígado no mundo (FORMAN *et al.*, 2002; LAVANCHY, 2011). Estima-se que aproximadamente 2,35% ou 160 milhões de pessoas em todo o mundo estejam infectadas (MENDEZ-SANCHEZ, 2012). O Ministério da Saúde (2002) estima que no Brasil existam 3,2 milhões de brasileiros infectados pelo vírus C.

Nesta investigação, a principal indicação de transplante hepático foi a hepatite crônica pelo vírus C (28,2%), seguida de hepatopatia induzida pelo álcool (21,6%), hepatite crônica pelo vírus B (11%) e cirrose criptogênica (11%). A sobrevida dos pacientes portadores de hepatopatia crônica pelo vírus C foi semelhante àqueles não portadores do vírus C, sendo de 74% e 74%, 69% e 70%, 62 e 66%, respectivamente, em 1, 3 e 5 anos. A sobrevida do enxerto, também foi semelhante, nos pacientes portadores de vírus C *versus* os pacientes sem vírus C, sendo de 73%, e 71%, 65% e 65%, 61% e 61%, respectivamente, em 1, 3 e 5 anos.

A recorrência do vírus C pós-transplante é imediata e universal, com base na presença do RNA do vírus no sangue e no tecido hepático, logo requerendo protocolos de biopsias e tratamento do vírus C pós-transplante padronizados (FARIA; LIMA e CLEMENTE, 2011; CARBONE; LENCI e BAIOCCHI, 2012). Logo, 30% dos pacientes transplantados desenvolverão cirrose em cinco anos, levando à diminuição da sobrevida do

enxerto e do paciente (BERENGUER *et al.*, 2002; FORMAN *et al.*, 2002; NEUMANN *et al.*, 2004; SAMUEL *et al.*, 2006).

O desenvolvimento desta cirrose descompensada é a principal causa de perda do enxerto, óbito do paciente e necessidade de retransplante em pacientes com vírus C. Como resultado, há uma diminuição significativa em 10% na sobrevida global do paciente em três anos quando comparado aos pacientes sem vírus (AKAMATSU; SUGAWARA, 2012).

Thuluvath *et al.* (2007) demonstraram que a sobrevida global do paciente em três anos era de 78% e 82%, após análise de 7459 pacientes com vírus C *versus* 20734 pacientes sem o vírus C ($p < 0,0001$).

A idade do doador influencia fortemente na recidiva do vírus C, conseqüentemente na sobrevida do enxerto e do paciente (CARBONE; LENCI e BAIOCCHI, 2012). Em 2005, uma análise de dados da UNOS, em que foram incluídos 3463 pacientes transplantados com vírus C, evidenciaram que doadores com idade entre 41 e 50 anos aumentavam o risco de perda do enxerto em 67%. Se a idade do doador fosse entre 51 e 60 anos, havia um risco de perda do enxerto aumentado em 86% (LAKE *et al.*, 2005).

O grau de esteatose do enxerto está associado a uma rápida progressão da infecção pelo vírus c em pacientes imunocompetentes (CARBONE; LENCI e BAIOCCHI, 2012).

O prolongado tempo de isquemia quente e de isquemia fria, também é correlacionado com a recidiva do vírus C pós-transplante (WATT *et al.*, 2006).

Dois recentes estudos sugeriram que a esteatose do enxerto não influenciaria de maneira negativa na progressão do vírus C pós-transplante, logo sem impacto na sobrevida (BOTHIA *et al.*, 2007; BURRA *et al.*, 2009); diferentemente de um estudo reportado por Briceno *et al.*, (2009) que evidenciaram uma recorrência mais frequente e precoce em receptores com moderada a intensa esteatose, sugerindo que enxertos com mais de 30% devem ser evitados em receptores com vírus C.

No presente estudo, a ausência de diferença de sobrevida nos pacientes com vírus C contraria a literatura mundial, como visto nos trabalhos de Thuluvath *et al.* (2007) e Akamatsu e Sugawara (2012). Esta diferença variou de 4 a 10% de sobrevida em três anos de transplante. Um trabalho italiano, publicado em 2009, após análise de 575 transplantes,

não demonstrou diferença na sobrevida em 1 e 3 anos de pacientes transplantados sem ou com infecção crônica pelo vírus C (RAVAIOLI *et al.*, 2009).

Na presente análise, a ausência da diferença entre sobrevida do enxerto e do paciente entre os portadores de hepatopatia crônica pelo vírus C *versus* pacientes sem o vírus decorre provavelmente recorrência de progressão mais lenta do vírus C nesta amostra. Neste estudo, a baixa média de idade dos doadores (34 anos), a baixa incidência de esteatose hepática nos enxertos (4%), o baixo tempo de isquemia fria (inferior a seis horas) podem ter favorecido a não recidiva do vírus C. Outro fato que merece ser considerado é a instituição de um protocolo, neste centro, com biopsias periódicas e tratamento precoce nos casos de recidiva do vírus.

O Centro de Transplante de Fígado do HUWC/UFC é referência para os pacientes da Região Norte do País, onde a prevalência de infecção crônica pelo vírus B é muito alta. A hepatite crônica pelo vírus B foi responsável pela indicação de transplante em 11% dos pacientes (n = 61), estando 4% destes coinfectados com o vírus D.

Em um trabalho realizado em 2012, neste Centro, após análise de 69 pacientes, sendo 40 pela monoinfecção crônica pelo vírus B e 29 pela coinfecção pelo vírus D, foi observada sobrevida do paciente em quatro anos de 75% e 95%, respectivamente (LIMA, 2012). Tal fato sugere, após análise multivariada, que a coinfecção pelo vírus B e D parece ter um efeito protetor aos pacientes transplantados quando comparados àqueles com monoinfecção pelo vírus B, demonstrando ainda, excelentes resultados a longo prazo.

A insuficiência hepática aguda é uma rara condição clínica em que há uma rápida deteriorização da função hepática, alterando o nível de consciência e coagulação em pacientes sem doença hepática prévia (LEE; STRAVITZ e LARSON, 2012). As principais causas relacionadas são hepatotoxicidade induzida por droga, hepatites virais, doença autoimune, choque ou hipoperfusão hepática e, em muitos casos, o diagnóstico é desconhecido (15%) (MURPHY *et al.*, 2004).

As taxas de mortalidade nos pacientes com insuficiência hepática aguda, antes da era do transplante de fígado, eram em torno de 85% (BERNUAU; RUEFF e BENHAMOU, 1986). Uma vez preenchidos os critérios, o transplante de fígado passa a ser o único tratamento efetivo na insuficiência hepática aguda grave (O'GRADY, 2012).

Na segunda metade da década de 1980, uma série de casos foi publicada, demonstrando a efetividade do transplante nesses pacientes. Na década de 1990, estudos controlados por especialistas estabeleceram o papel emergencial do transplante hepático nos pacientes com hepatite fulminante com benefício na sobrevida global. Consequentemente, o transplante de fígado passou a ser padrão-ouro no tratamento destes pacientes, sendo responsável por 6-11% de todos os transplantes realizados na Europa e nos Estados Unidos (O'GRADY, 2012).

Este ensaio usou como critério para alocação do paciente na fila de transplante os Critérios do *Kings College Hospital*, conforme é proposto por O'Grady *et al.*(1989).

Nesta pesquisa, foram realizados apenas 25 transplantes em pacientes com hepatite aguda fulminante, representando 4,5% da casuística. Esse pequeno número pode estar relacionado a demora de encaminhamento dos pacientes ao centro transplantador, dificuldade de acesso dos pacientes ao Sistema Único de Saúde e desconhecimento médico quanto ao diagnóstico e necessidade urgente de transplante.

Neste estudo, a sobrevida dos pacientes com hepatite aguda fulminante foi de 45%, 35%, 35% e 35%, respectivamente, em 1, 3, 5 e 10 anos.

Um trabalho publicado em 2012 pelo Registro Europeu de Transplantes, após análise de 4903 pacientes submetidos a transplante de fígado por hepatite fulminante, demonstrou taxas de sobrevida de 74%, 70%, 68%, 63%, respectivamente, em 1, 3, 5 e 10 anos (GERMANI *et al.*, 2012).

Nemes *et al.* (2011) publicaram a experiência da Hungria em transplante de fígado em pacientes com hepatite fulminante. No período de 1995 a 2010, foram realizados 24 transplantes, representando 5,8% do total de transplantes daquele país. A sobrevida dos pacientes foi de 63%, 59%, 59% e 59%, respectivamente, em 1, 3, 5 e 10 anos.

A política de alocação do enxerto tanto na Inglaterra quanto nos Estados Unidos preconiza que o receptor seja transplantado em até 48h após sua inscrição junto à central de transplantes. A sobrevida global dos pacientes transplantados nos Estados Unidos é de 63% e na Europa de 61%, variando de 59-79%, dependendo do centro (O'GRADY, 2012).

Munoz *et al.*(1993) publicaram uma série de casos em que nenhum paciente sobreviveu quando transplantado após o sétimo dia de inclusão na lista para transplante.

Segundo a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, durante o período de maio de 2002 a maio de 2011, foram realizados 250 transplantes em razão do quadro clínico de hepatite fulminante. A sobrevida geral em um ano foi de 52,3% (SÃO PAULO, 2012).

A equipe do HUWC/UFC analisou, em 2008, 20 pacientes colocados em fila de espera, para transplante por hepatite fulminante. Oito deles faleceram ainda na fila. Doze conseguiram receber um transplante de urgência e exibiram sobrevida em um ano de 65,7%. Logo, demonstra-se que, preenchidos os critérios de hepatite fulminante, o transplante parece ser a única opção viável (VIANNA *et al.*, 2008).

No presente estudo, o tempo médio de espera já em lista foi superior a três dias e certamente houve um retardo no encaminhamento para o centro transplantador. Apesar de 28% destes pacientes terem sido provenientes de outros estados, a sobrevida global em um ano foi de 57% e a dos pacientes oriundos do Estado do Ceará foi de 38%. Logo, sugere-se que a distância para o centro transplantador possa não ter interferido no resultado pós-transplante. Talvez a demora no diagnóstico, retardo no encaminhamento para o centro transplantador e elevado tempo de espera na fila possam ter contribuído com os resultados. São necessários esforços junto aos órgãos de saúde que possam facilitar o transporte de pacientes com diagnóstico de hepatite fulminante aos centros transplantadores e passar a caracterizar pacientes com indicação de transplante emergencial, não somente uma prioridade regional, mas sim nacional, com o intuito de permitir um transplante de urgência em menos de 48 horas.

O CHC, atualmente, nos Estados Unidos, é responsável por mais de 22% dos transplantes realizados (UNOS, 2011) No Brasil, há um aumento progressivo de pacientes em fila de espera para transplante portadores de CHC. No presente estudo, 16% dos pacientes transplantados eram portadores de CHC.

Carrilho *et al.* (2010), após análise de 29 centros brasileiros com 1405 pacientes com CHC analisados no período de 2004 a 2009, concluíram que o a cirrose é o principal fator de risco para o CHC no Brasil, e que a principal causa de cirrose é a infecção crônica pelo vírus C.

O Centro de Transplante de Fígado do HUWC/UFC publicou sua casuística inicial com CHC em 2009 (COELHO *et al.*, 2009). Foram transplantados 45 pacientes com CHC, dentro dos Critérios de Milão, com taxa de recorrência menor do que 10%, semelhante à

literatura mundial, que varia de 8% a 22% em quatro anos. A recorrência ocorreu preferencialmente nos primeiros dois anos, entretanto, se estima que 10% dos pacientes terão recorrência após dez anos de transplante (KAIDO; UEMOTO, 2010; MAZZAFERRO *et al.*, 2011; PRASAD *et al.*, 2011; SHARMA *et al.*, 2012).

No presente estudo, após análise de 555 transplantes, foi observada prevalência de pacientes transplantados com CHC de 16% e, após o início da era MELD, houve um aumento para 20%, representando um total de 88 pacientes. A sobrevida dos pacientes com hepatocarcinoma foi de 82%, 75%, 63% e 60%, respectivamente em 1, 3, 5 e 10 anos. A sobrevida dos pacientes sem hepatocarcinoma, entretanto, foi de 73%, 67%, 64% e 61%, respectivamente em 1, 3, 5 e 10 anos. Apesar da diferença inicial de 9% de sobrevida no primeiro ano de transplante, não há diferença significativamente estatística nas curvas de sobrevivência e se for observado o gráfico 52, nota-se que as curvas de sobrevida tendem a se aproximar com o tempo.

Vários artigos comprovam que pacientes submetidos a transplante de fígado por CHC dentro dos Critérios de Milão, obtido por de exame de imagem previamente ao transplante, tem sobrevida em um ano, que varia de 80% a 91% e em 5 anos de 51% a 79% (YAO *et al.*, 2002; ONACA *et al.*, 2007; DUFFY *et al.*, 2007).

Ravaioli *et al.*(2009), após análise de 575 transplantes, dos quais 36,5% apresentavam CHC, não observaram diferença na sobrevida dos pacientes transplantados, quando comparados àqueles sem CHC. A sobrevida do paciente com CHC foi de 81% e 54%, respectivamente em 1 e 3 anos *versus* 82% e 66% nos pacientes sem CHC.

No presente estudo, não houve diferença de sobrevida nos pacientes com e sem CHC. Tal fato pode refletir que o sistema atual vigente no Brasil, que concede inicialmente MELD 20, ou seja, “situação especial”, para pacientes com CHC, no Estado do Ceará, parece justo. O MELD médio dos transplantados neste serviço, em 2011, foi de 23, sendo esse escore um pouco além do que é concedido na “situação especial”.

O risco da transfusão sanguínea vai além da transmissão viral e reações alérgicas, pois inclui aloimunização, sepse bacteriana, lesão pulmonar, insuficiência renal, excessivo volume intravascular, doença enxerto *versus* hospedeiro e efeitos imunossupressores (CACCIARELLI *et al.*, 1999). Em cirurgias cardíacas, por exemplo, a transfusão de

plaquetas esta relacionada a uma pior evolução no pós-operatório (MASSICOTTE *et al.*, 2004).

Nesta análise, o uso de hemoderivados no período perioperatório foi baixo quando comparado à literatura mundial (De BOER *et al.*, 2008; MASSICOTTE *et al.*, 2009; OBERKOFER *et al.*, 2010; HANNAMAN; HEVESI, 2011). O uso de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado, plaquetas e crioprecipitado tiveram as seguintes médias: 1,01(0-10), 1,01(0-15), 0,98 (0-30) e 0,05 (0-10). Todos os hemoderivados tiveram mediana igual a zero e somente 40,1% dos pacientes precisaram tomar algum tipo hemoderivado.

Quando analisada a sobrevida do enxerto e do paciente em relação ao uso de algum tipo de hemoderivado no perioperatório, não foi observada diferença no período do estudo.

Alguns estudos demonstram que a perda de sangue e a transfusão no período perioperatório têm um impacto negativo na sobrevida do transplante (CACCIARELLI *et al.*, 1999; De BOER *et al.*, 2008).

Xia *et al.* (2006) analisaram a incidência de complicações transoperatória em pacientes com MELD alto em 124 transplantes, dividindo os pacientes em dois grupos: MELD < 30 e MELD \geq 30. Observaram que pacientes com MELD alto tiveram maior taxa de transfusão e uso de drogas vasoativas. O grupo com MELD alto recebeu cinco concentrados de hemácias a mais do que o grupo com MELD baixo (15,86 \pm 9,56 *versus* 10,62 \pm 8,13).

Massicotte *et al.* (2004) reportaram uma diminuição dramática nas taxas de transfusão com o decorrer dos anos, para uma média de 2-3 concentrados de hemácias por transplante. Este mesmo grupo, em 2009, demonstrou não haver correlação entre a perda sanguínea transoperatória e as taxas de transfusão com o valor do MELD e sim com os valores iniciais da hemoglobina (MASSICOTTE *et al.*, 2009).

De Boer *et al.* (2008), após análise de 433 pacientes submetidos a transplante no período de 1989 a 2004, demonstraram a utilização média de 7 unidades de concentrados de hemácias (0-105 unidades), 9 unidades de plasma fresco congelado (0-51 unidades) e zero unidades de plaquetas (0-4 unidades). A proporção de pacientes que receberam qualquer tipo de transfusão no período de 1989 a 1996 foi de 100%, diminuindo para 74% no período de 1997 a 2004. Este estudo sugeriu que há um impacto negativo pós-transplante relacionando a transfusão de concentrado de hemácias e plaquetas.

Massicotte *et al.* (2006) demonstraram que a restrição à transfusão esta associada a uma melhor evolução dos pacientes no pós-operatório com MELD médio de 18.

Oberkofler *et al.* (2010), após análise de 144 transplantes realizados de janeiro a dezembro de 2008, reportaram necessidade de transfusão transoperatória de $6,2 \pm 8,1$ unidade de concentrados de hemácias (mediana de 4, variando de 0-47 unidades), $14,2 \pm 12,9$ unidades de plasma fresco congelado (mediana de 12, variando de 0 -77 unidades) e $1,7 \pm 2,9$ unidades de plaquetas (mediana de 1, variando de 0-18 unidades). Logo, somente 4,6% (n=7) dos pacientes não tomaram nenhum hemoderivado. Na análise multivariada, foi demonstrado que administração de mais de 7 concentrados de hemácias e a transfusão de mais de 10 unidades de plasma fresco congelado foram fatores de risco independentes para o aumento da mortalidade e tempo de permanência na unidade de terapia intensiva.

Hannaman e Hevesi (2011) relataram de maneira histórica a evolução dos paradigmas de transfusão no transplante de fígado. Na década de 1960, a transfusão estava associada de maneira incondicional ao transplante. Nos anos 1980, a transfusão de concentrados de hemácias algumas vezes excediam as 100 unidades e o valor médio por paciente era de 20 unidades (OZIER e TSOU, 2008). Neste período, a transfusão muitas vezes era realizada de maneira empírica, representando custo superior a 10% de todo o valor do transplante (SHOWSTAC *et al.*, 1999). A partir de 1990, com o refinamento da técnica cirúrgica e anestésica, melhoria na preservação dos enxertos e melhor entendimento da coagulação, a necessidade de transfusão diminuiu progressivamente, levando a uma menor morbidade e mortalidade associada ao procedimento (MOR *et al.*, 1993; RAMOS *et al.*, 2003; BOER *et al.*, 2008).

Alguns centros relatam ligação entre transfusão de dois a três concentrados de hemácias com aumento significativo de infecção pós-operatória e morbidade (HENSLER *et al.*, 2003; HENDRIKS *et al.*, 2005). O mecanismo exato não está muito claro. Acredita-se que os leucócitos residuais do doador e a preservação dos eritrócitos estariam envolvidos no processo (BEUTLER; MUEL e WOOD, 1969; MESSANA *et al.*, 2000; BEUTLER *et al.*, 2002; McLELLAN *et al.*, 2002).

Boin *et al.* (2008) analisaram 286 transplantes realizados no período de janeiro de 2004 a julho de 2006 na Universidade de Campinas, dos quais 142(61,2%) pacientes da amostra tomaram mais de 6 concentrados de hemácias e 90 pacientes (38,8%) tomaram menos de 6 concentrado de hemácias. Somente 8,6% dos pacientes não necessitaram de

nenhum tipo de transfusão. Assim sendo, sugeriram que transfusão maciça no período transoperatório é responsável por diminuição nas taxas de sobrevida em um ano, passando de 76,3% para 53,9%, quando politransfundido. Esta situação pode ser desencadeada por uma lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), ocasionando edema pulmonar agudo não cardiogênico que ocorre em até 6 horas após a transfusão de hemoderivados que contenham plasma, tendo como condições predisponentes a lesão de isquemia e reperfusão do enxerto (YOST; GROPPER e MATTHAY, 2001; KLEINMAN *et al.*, 2004).

De Moraes *et al.* (2011), após análise de 115 transplantes realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, alertaram para a relação entre o uso de hemocomponentes durante a hospitalização e o aumento da mortalidade em cinco anos após o transplante. Não identificaram, entretanto, associação entre o uso de hemocomponentes no período perioperatório e mortalidade, assim como no presente estudo.

No presente estudo, dos transplantes realizados na ERA-II (201 ao 555), somente 27,5% dos pacientes necessitaram de algum hemoderivado. Tal fato pode ser explicado pelo aprimoramento técnico da equipe cirúrgica e anestésica, aumento constante do volume anual de transplantes (> 80 transplantes/ano desde 2009) e o uso rotineiro do mecanismo RIS. O MELD médio dos pacientes nesse período foi superior a 20. Logo, em razão das baixas taxas de hemotransfusão, o uso dos hemoderivados não teve correlação com a sobrevida do enxerto e paciente.

Após a implantação do sistema MELD nos Estados Unidos, houve uma diminuição em 12% nas inscrições na fila de transplantes, especialmente em candidatos com MELD menor do que 10 (FREEMAN *et al.*, 2004). Mais importante, ainda, foi a redução em 3,5% das mortes na fila (FREEMAN *et al.*, 2004; CHOLONGITAS *et al.*, 2007; LIM *et al.*, 2010), acompanhada por uma diminuição no tempo médio de espera na fila de 656 para 416 dias (WIESNER *et al.*, 2006).

Merion *et al* (2005) demonstraram benefício importante no ganho de sobrevida para MELD maior do que 18. Demonstraram, também, que pacientes com MELD entre seis e 11 teriam risco de morrer 3,6 vezes maior se submetidos ao transplante do que se ficassem na fila de espera, contribuindo assim para a política de alocação na qual o órgão deva ser distribuído dentro de uma grande região, antes de ser ofertado ao candidato local com MELD menor do que 15.

Alguns estudos demonstraram que, apesar de o MELD ter aumentado de 17 para 21, quando comparados as eras pré e pós-MELD, não houve aumento na mortalidade do enxerto e do paciente em um ano de seguimento (FREEMAN *et al.*, 2004; FREEMAN, HAPER e EDDWARDS, 2005; KANWAI *et al.*, 2005).

Por conseguinte, a implementação do escore MELD nos Estados Unidos diminuiu o número de inscrições em fila, a mortalidade na fila e aumentou o quantitativo de transplantes com doador falecido (OLTHOFF *et al.*, 2004).

O Governo brasileiro lançou em 1997 o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), dividindo o país em diferentes regiões e estabelecendo regras para o transplante. A alocação era baseada no tempo de espera em lista. Nesse período, a mortalidade em fila de espera variava de 20 a 38% (BOIN *et al.*, 2004; CHAIB e MASSAD, 2005). No Brasil, o modelo MELD foi introduzido em julho de 2006, após portaria assinada em 29 de maio de 2006 sob número 1.160.

Neste estudo, o MELD calculado teve média de 18,55. O período de estudo compreendeu transplantes realizados tanto na era pré MELD quanto na era MELD. Após análise dos transplantes realizados em 2011, por esse mesmo grupo, o MELD médio passou a ser de 23. O valor do MELD calculado superior ou igual a 25 ou escalonado em até 18, entre 19 e 24 e maior ou igual a 25, não teve impacto na sobrevida do enxerto e do paciente.

Salvalaggio *et al.* (2012), após análise de pacientes transplantados no Estado de São Paulo, no período de julho de 2003 a julho de 2009, demonstraram que houve redução no tempo de espera e mortalidade na fila de transplante hepático após implementação do modelo MELD.

Wiederkehr *et al.* (2010), após análise de 155 transplantes realizados na Região Sul do Brasil, no período de novembro de 2006 a janeiro de 2009, evidenciaram na amostra, MELD médio de 20, com sobrevida em um ano de 76%.

Batista *et al.* (2012), após análise de 298 transplantes realizados no período de julho de 2003 a julho de 2009 em Pernambuco, demonstraram que o escore MELD teve baixo poder discriminatório para predição de sobrevivência pós-transplante com sobrevida em um ano de 74,5%.

Ravaioli *et al.* (2009) demonstraram que pacientes na fila de espera com MELD inferior a 20 tinham mortalidade bastante distinta daqueles com MELD maior ou igual a 20 em 1 e 3 anos de fila (57% e 33% *versus* 88% e 66%; $p < 0.001$). Após regressão multivariada de *Cox*, entretanto, o MELD não teve impacto na sobrevida após o transplante.

Oberkofler *et al.* (2010) coprovaram que pacientes com MELD igual ou superior a 23 apresentavam maior morbidade, representada por maior tempo de internamento em UTI, entretanto, sem representar impacto na sobrevida.

Neste estudo, o valor do MELD não teve impacto na sobrevida do enxerto e do paciente, assim como em alguns estudos relatados anteriormente.

Pacientes submetidos a transplante de fígado têm alta incidência de insuficiência renal e necessidade de hemodiálise (LIMA *et al.*, 2003; MOREAU e LEBREC, 2003; CHUANG *et al.*, 2004; SANCHEZ *et al.*, 2004; YAMAMOTO *et al.*, 2004; DELLON *et al.*, 2006). Alguns estudos apontam uma prevalência que varia de 17% a 95% (LAU; MARTIN e BUNNAPRADIST, 2011). Pacientes com insuficiência renal, na fila de espera, demonstraram maior mortalidade do que os pacientes sem insuficiência renal (NARAYANAN *et al.*, 2004; DESAI *et al.*, 2004; TROTTER e OSGOOD, 2004), entretanto não é muito claro o impacto da insuficiência renal e da hemodiálise após o transplante de fígado (ZAND *et al.*, 2011).

A insuficiência renal no período perioperatório do transplante está relacionada à incidência de síndrome hepatorenal, necrose tubular aguda, a toxicidade dos inibidores de calcineurina, crioglobulinemia decorrente a hepatite C, MELD elevado, necessidade de transfusão, síndrome pós-reperfusão e técnica cirúrgica (LIMA *et al.*, 2003; OJO *et al.*, 2003; YAMAMOTO *et al.*, 2004; WILKINSON e PHAM, 2005; CABEZUELO *et al.*, 2006).

Neste estudo, a necessidade de hemodiálise nos primeiros trinta dias de transplante foi de 10,1%; por conseguinte, aquém da literatura mundial. A sobrevida, porém, tanto do enxerto quanto do paciente, naqueles em que a hemodiálise foi necessária, foi menor do que o esperado. Dos 527 pacientes do estudo, 55 necessitaram de hemodiálise no período inicial de trinta dias do transplante. Destes, 43 pacientes foram a óbito. A sobrevida dos pacientes, quando comparados os que precisaram de hemodiálise nos primeiros trinta dias *versus* os

que não dialisaram, foi de 35% e 80%, 18% e 75%, 18% e 70%, respectivamente em 1,3 e 5 anos.

A insuficiência renal aguda nas unidades de terapia intensiva, independentemente do paciente ter sido transplantado ou não, é associada a elevadas taxas de mortalidade, sendo superiores a 50% em um ano (GONWA *et al.*, 2006).

Zand *et al.* (2011) avaliaram 743 transplantes realizados na Universidade de Rochester no período de 2000 a 2005. Os pacientes foram divididos em quatro grandes grupos: pacientes que fizeram hemodiálise somente no pré-transplante, no pós-transplante, no pré e no pós e aqueles que não fizeram diálise. Não houve diferença de sobrevida entre os que dialisaram somente no pré-transplante *versus* os que não dialisaram. Houve, entretanto, menor sobrevida nos pacientes que dialisaram somente no pós-transplante ou no pré e pós *versus* os pacientes que não dialisaram. Após análise multivariada destes resultados, concluíram que hemodiálise no pós-transplante, independentemente de ter dialisado no período pré-transplante, é um fator de risco para óbito no período pós-operatório. A sobrevida global em três anos foi de 48% para os pacientes que fizeram diálise no pós-operatório *versus* 80% para os pacientes que não fizeram hemodiálise. A principal causa de óbito foi infecção. Assim sendo, este estudo sugere que pacientes com diabetes, hipertensão ou insuficiência renal dialítica no período pré-transplante e que tenham alto risco de diálise no período pré-operatório, logo, com risco aumentado de óbito, devem ser bem estudados quanto à possibilidade de um transplante combinado fígado-rim, além de uma otimização dos cuidados perioperatórios que minimizem danos renais (ZAND *et al.*, 2011).

No presente estudo, a sobrevida dos pacientes que dialisaram no pós-operatório foi de 18% em 3 anos, como relatado anteriormente. Esse número está bem aquém dos 48% de sobrevida demonstrada por Zand e colaboradores em 2011. Assim sendo, faz-se necessário estudo aprofundado das indicações e da qualidade da hemodiálise empregada.

Em relação as eras, no presente estudo, foram analisados 555 transplantes em 527 pacientes, sendo estes divididos em dois períodos. Na Era-I foram realizados 200 transplantes em 188 pacientes e na Era-II foram realizados 355 transplantes em 339 pacientes. Essa divisão em eras foi realizada após cinco anos do início do programa, sendo realizados no período inicial 200 transplantes. Do sexto ano do programa de transplantes do HUWC/UFC, em diante, a equipe passou a ter um grande volume anual, iniciando com cerca de 60 transplantes/ano em 2007 e chegando em 2011 a mais de 120 transplantes/ano.

A média de idade, a causa do óbito, o sódio sérico e a ALT entre os doadores foram semelhantes nos dois períodos. Houve diferença significativa entre os valores da AST das duas eras. Na Era-I a média da AST foi de $86,41 \pm 6,477$ versus $113,77 \pm 9,919$ na Era-II, mostrando que, talvez, a maior experiência da equipe tenha feito com que fossem aceitos doadores com níveis mais altos de AST.

Na Era-II houve diminuição significativa na utilização de enxertos com esteatose superior a 30%. Logo, esse não aproveitamento pode ter sido influenciado pela associação, já nesse período, de que enxerto com esteatose superior a 30% poderia implicar em menor sobrevida do enxerto e do paciente.

Quanto aos receptores, a média de idade, a classificação de *Child*, a necessidade de hemodiálise e a taxa de retransplante apresentaram valores semelhantes nas duas eras.

A passagem da Era-I para a ERA-II coincidiu quase que na totalidade com as eras pré-MELD e MELD, já que, no Brasil, esse sistema foi adotado em julho de 2006. Assim sendo, o MELD calculado e a prevalência de pacientes com CHC foram bem superiores na Era-II.

Houve diminuição estatisticamente significativa nos TIF e TIQ, quando comparadas as eras. Provavelmente, isso decorre do aprimoramento cirúrgico, anestésico e clínico da equipe, que, após 200 transplantes, iniciou em 2007 um aumento progressivo do número anual de transplantes, superando as dificuldades técnicas iniciais.

A informação que chama mais atenção quando se comparam as eras é a diminuição substancial da necessidade do uso de hemoderivados. O emprego médio de unidades de concentrado de hemácias caiu de 1,76 para 0,57; plasma fresco congelado de 1,89 para 0,49 e plaquetas de 2,16 para 0,28, todos com diferença estatisticamente significativa. A necessidade do uso de algum hemoderivado pelos pacientes foi de 62,5% na Era-I versus 27,5% na Era-II, com diferença estatística significativa. A diminuição da necessidade de hemoderivados pode ter decorrido do aprimoramento técnico da equipe cirúrgica e anestésica e do uso mais indiscriminado do mecanismo de resgate intraoperatório de sangue.

Quando se comparam as curvas de sobrevida do enxerto e do paciente nos dois períodos, não há diferença, apesar de que, na Era-II, os pacientes exibiam maior MELD. Logo, sugere-se que, apesar de maior gravidade dos receptores, o aumento do volume cirúrgico anual e a experiência prévia de mais de 200 transplantes podem ter sido

fundamentais para que não houvesse uma piora dos resultados, após a implantação do sistema MELD no Brasil.

Nesta investigação, as variáveis que apontaram significância estatística pelo teste de *logrank* aplicado sobre a curva de *Kaplan-Meier* ou foram consideradas de importância clínica foram submetidas à análise de regressão múltipla de *Cox*.

Neste estudo, foi levada em consideração a idade do doador maior do que 65 anos, a idade do receptor maior do que 65 anos, quanto à etiologia da indicação para o transplante: insuficiência hepática fulminante ou hepatopatia crônica, grau de esteatose hepática maior do que 30%, tempo de isquemia quente maior do que 55 minutos, tempo de isquemia fria maior do que 600 minutos, MELD calculado superior a 25, necessidade de hemodiálise em 30 dias pós-transplante e o uso de algum hemoderivado no período perioperatório.

Na análise multivariada, o TIF superior a 600 minutos não teve impacto na sobrevida do enxerto, diferentemente da análise univariada. Esse fato deve-se, provavelmente, pelo “n” pequeno da amostra (n=26) em relação a amostra total. Outras variáveis como a baixa incidência de esteatose dos enxertos, baixa idade do doador e baixo TIQ, podem ter minimizado os efeitos deletérios do prolongado TIF.

Na análise multivariada, os pacientes transplantados devido quadro de hepatite fulminante não apresentaram menor sobrevida nos dez anos de seguimento, contrariando a análise univariada. Tal fato pode ser explicado pela baixa incidência de hepatite fulminante na amostra.

Os preditores mais importantes para a perda do enxerto foram a necessidade de hemodiálise, elevando o risco de perda do enxerto em quatro vezes e a esteatose hepática superior a 30%, que apesar de um “p” marginal (0,059), elevou o risco de óbito em 1,79 vez.

Os preditores mais importantes para o óbito do paciente foram a necessidade de hemodiálise, elevando o risco de óbito em 3,9 vezes e a esteatose hepática, que elevou o risco em 1.8 vez de óbito do paciente.

A hemodiálise, por si, é um fator de risco que implica na diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente, como já citado. A maior taxa de óbito e perda do enxerto nos transplantados que necessitaram de hemodiálise pode ser um reflexo da estrutura assistencial do serviço, já que pacientes em hemodiálise são considerados mais graves,

consequentemente necessitam maior tempo de internamento em unidade de terapia intensiva e, em razão disso, maior taxa de infecção.

Recentemente, foi desenvolvido e validado um escore de balanço de risco, *BAR score*, que detectou seis variáveis inerentes ao doador e ao receptor, que, quando combinadas, poderiam estimar sobrevida do paciente transplantado. Esse modelo utilizava as seguintes variáveis: MELD, necessidade de retransplante, necessidade de suporte à vida, idade do doador e do receptor e tempo de isquemia fria. Assim sendo, foi criado um escore que variava de zero a 27. Os pacientes que apresentavam escore superior a 18 teriam sobrevida bastante diminuída, passando de 80-90% para 66% em um ano. Esse modelo foi proposto pelo grupo do Prof. Alan Clavien, Universidade de Zurique, após análise de mais de 30.000 transplantes catalogados na *UNOS* e revalidados com mais de 200 transplantes realizados no serviço (DUTKOWSKI *et al.*, 2011). Esse escore, entretanto, assim como qualquer outro escore preditivo, falha em não incluir a esteatose hepática, variável essa considerada um fator de risco importante à sobrevida do enxerto e do paciente, também, demonstrado no presente estudo (SELZNER e CLAVIEN, 2001; DONNELLY *et al.*, 2005; McCORMACK e CLAVIEN, 2005; PESSAYRE e FROMENTY, 2005; EL-BADRY; GRAF e CLAVIEN, 2007; SILVA, 2009).

Spitzer *et al.* (2010) demonstram, após análise de 5051 pacientes que receberam fígado esteatótico, que esteatose macrogoticular superior a 30% é um fator de risco independente para diminuição de sobrevida do enxerto em um ano, sugerindo, então, que esses enxertos só devem ser alocados se outras características favoráveis estiverem presentes como idade do doador menor do que 40 anos, tempo de isquemia fria inferior a cinco horas e enxerto não proveniente de doador com coração parado.

Em um estudo publicado em novembro de 2012 na *Annals of Surgery*, Dutkowski *et al.* (2012) demonstraram que enxertos com menos de 30% de esteatose macrogoticular podem ser usados em pacientes com escore *BAR* superior a 18. Enxertos com mais de 30% de esteatose macrogoticular, entretanto, não devem ser usados em pacientes com escore de *BAR* superior a nove.

Logo, sugere-se que enxertos esteatóticos possam ser usados com certa cautela, desde que provenientes de doadores jovens, com baixo TIF e TIQ, e em receptores com baixo MELD.

O Estado do Ceará, segundo censo de 2010, possui 8.452.381 habitantes (IBGE, 2010). A Organização Mundial de Saúde preconiza de 20 a 30 transplantes por milhão de população, logo, seriam necessários somente para o Estado do Ceará de 160 a 240 transplantes ano. No ano de 2010, porém, as duas equipes transplantadoras de fígado do Ceará realizaram somente 113 transplantes (RBT, 2010). O HUWC/UFC é, atualmente, referência em transplantes de fígado para toda a região Nordeste (53.081.950 habitantes), Norte (15.864.454 habitantes) e Centro-Oeste (14.058.094 habitantes), que representam mais de 43% da população brasileira (IBGE, 2010). Então, seriam necessários de 1600 a 2400 transplantes/ano para suprir a necessidade destas três grandes regiões. Se, porém, somarmos todos os transplantes realizados, por equipes da região Norte, Nordeste e Centro-Oeste, no ano de 2010, foram realizados apenas 245 transplantes, logo com déficit anual de quase 2000 transplantes (RBT, 2010). Assim sendo, urge a necessidade de um maior estímulo por parte do Governo Federal para expandir o número de doadores e centros transplantadores nessas regiões.

Quanto à origem dos receptores neste estudo, 49,1% dos pacientes foram provenientes de outras unidades da federação, sendo que 29,5% (n=164) de estados da região Nordeste, 12,9% (n=72) da região Norte, 4,32% (n=24) das unidades federadas da região Centro-Oeste, 1,6% (n=9) da região Sudeste e 0,54% (n=3) da região Sul.

A sobrevida do enxerto e do paciente foi categorizada quanto à origem do paciente para que fosse verificado se a distância do centro transplantador poderia ser fator de interferência na sobrevivência em dez anos, pois muitos pacientes, após períodos de três ou seis meses do transplante voltam as unidades federadas de origem.

Na comparação de sobrevida de enxertos e pacientes provenientes do Ceará *versus* outras unidades federadas, Ceará *versus* RN/PI/MA e Ceará *versus* AC/PA/RR/AP/RO/AM, não houve diferença significativamente estatística. Por consequência, este estudo sugere que mesmo após um procedimento tão complexo, mas com orientação adequada e consultas regulares, os pacientes podem voltar as suas unidades federadas de origem com segurança.

Em 2011, o HUWC/UFC foi responsável por mais de 80% de todos os transplantes realizados no Ceará e por 40% de todos os transplantes realizados na Região Nordeste, Centro-Oeste e Norte. Logo, foi responsável por 9% de todos os transplantes realizados no Brasil em 2011 (ABTO 2011), refletindo, assim, a sua importância no âmbito nacional.

Segundo o registro americano de transplantes, agência estadunidense reguladora, por meio de relatório elaborado em 2005, a sobrevida global do enxerto no período de 1997 a 2004 foi de 81,9%, 71,9% e 65,9%, respectivamente em 1, 3 e 5 anos. Já a sobrevida global dos pacientes transplantados no mesmo período foi de 86,3%, 78% e 72%, respectivamente, em 1, 3 e 5 anos (UNOS, 2007).

Busuttil *et al.* (2005) reportaram os resultados de um dos maiores serviços do mundo, o Serviço de Transplante de Fígado da Universidade da Califórnia. A sobrevida dos pacientes transplantados no período de 1984 a 2001, com média de seguimento de 78 meses, foi de 81%, 72% e 68%, e a do enxerto de 73%, 64% e 59%, respectivamente, em 1, 5 e 10 anos, após análise de 3200 transplantes em 2662 pacientes em 18 anos de estudo.

Segundo a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, no período de maio de 2002 a maio de 2011, foram realizados 3762 transplantes em 3475 pacientes com sobrevida do enxerto de 64%, 59%, 55% e 50%, respectivamente, em 1, 3, 5 e 10 anos. A sobrevida do paciente no mesmo período foi de 68%, 63%, 60% e 56%, respectivamente, em 1, 3, 5 e 10 anos (SÃO PAULO, 2012).

Neste estudo, foi elaborado uma curva de sobrevida pelo método de *Kaplan-Meier* baseado nos 555 transplantes realizados na Universidade Federal do Ceará durante o período de maio de 2002 a maio 2011. A sobrevida global do enxerto foi de 72%, 64%, 60% e 56%, respectivamente, em 1, 3, 5 e 10 anos. A sobrevida geral do paciente foi de 74%, 68%, 64% e 60%, respectivamente, em 1, 3, 5 e 10 anos. A sobrevida global dos 126 transplantes realizados no ano de 2011 pela equipe do HUWC/UFC foi de 82%. O MELD médio desses pacientes foi 23.

Em 2008, um relatório elaborado pela *Milliman Research Report*, empresa ianque privada, que atua na consultoria de recursos humanos, seguro e financiamento à saúde estimou um gasto médio por paciente transplantado de fígado de aproximadamente 286.000,00 mil dólares, excluindo equipe médica, intercorrências nos primeiros 180 dias e imunossupressores. (MILLIMAN, 2008). Lock *et al.* (2010) relataram que o custo médio de um transplante hepático na Alemanha é de aproximadamente 52 mil euro, logo 83 mil dólares, e que o aumento desses custos estão fortemente associados a complicações vasculares (62%), insuficiência renal (175%), complicações biliares (207%), insuficiência hepática (227%) e sepse (234%). O México, país semelhante ao Brasil em termos de desenvolvimento, gasta em média 150 mil dólares por transplante (MENDEZ-SANCHEZ,

2012). Portela *et al.*(2010) avaliaram 62 transplantes realizados no HUWC/UFC no ano de 2007, levando em consideração os gastos do dia da internação para o transplante até a alta hospitalar ou óbito, sendo o custo médio para cada transplante de 20.605,01 dólares.

Assim sendo, o Centro de Transplantes de Fígado da Universidade Federal do Ceará expressa bons resultados, quando comparados aos demais serviços do Brasil. Quando, porém, comparados os resultados com as principais equipes estadunidenses e europeias a equipe do HUWC/UFC está aquém dos resultados pretendidos. Talvez esse fato se justifique por uma enorme diferença de investimento, já que muitas vezes a diferença ultrapassa os 200 mil dólares por transplante. Vale salientar uma melhora considerável dos resultados em 2011, com sobrevida semelhante à média estadunidense e europeia, refletindo assim que, apesar do déficit financeiro, o esforço da equipe médica e multidisciplinar pode ter estabelecido o diferente. A partir de maio de 2012, o Ministério da Saúde autorizou aumento no repasse aos hospitais transplantadores. O valor pago por um transplante de fígado superou os 50 mil dólares. Esse aumento possibilitará maior capacitação das equipes, investimento estrutural e gerencial dos hospitais. Assim sendo, poderá haver um reflexo no aumento da sobrevida do enxerto e do paciente, igualando aos resultados ianques e europeus.

O serviço de transplante hepático do HUWC/UFC é referência nacional em transplantes. Os resultados de sobrevivência são animadores. Entretanto, apesar dos 18,9 doadores de fígado por milhão de população alcançados no Estado, no ano de 2012, a mortalidade em fila nesse período foi cerca de 20%. Logo, é imprescindível que o Governo Federal intensifique campanhas de doação por todo o País e enfatize a lisura do processo, onde em hipótese alguma há priorização de ordem social ou econômica. O resultado deste estudo constitui uma das ferramentas factíveis para o diagnóstico da situação atual do Centro de Transplante de Fígado da Universidade Federal do Ceará. Esta análise poderá nortear condutas, sejam elas clínicas, gerenciais ou de investimento, a serem tomadas para a busca da excelência, contribuindo para o desenvolvimento da pesquisa científica, projetos de extensão e ensino. A natureza retrospectiva desta pesquisa impõe limitações aos resultados. Apesar das limitações, contudo, os resultados deste estudo servem de alerta quanto aos fatores associados a diminuição de sobrevida do enxerto e do paciente. Assim sendo, fazem-se necessários estudos multicêntricos nacionais e uniformizados que possam traçar o perfil e as características relacionadas aos nossos doadores e receptores que impactam na sobrevivência.

6. CONCLUSÕES

- A esteatose hepática superior a 30% diminuiu a sobrevida do enxerto e do paciente.
- A necessidade de hemodiálise nos primeiros 30 dias de transplante reduziu a sobrevida enxerto e do paciente.
- O TIF superior a 600 minutos diminuiu a sobrevida do enxerto.
- Receptores com hepatite fulminante tiveram menor sobrevida prolongada.
- Fatores do doador falecido, como idade, causa do óbito, hipernatremia e aminotransferases elevadas, não influenciaram a sobrevida do enxerto e do paciente.
- Fatores do receptor, como idade, infecção crônica pelo vírus C, MELD calculado, o uso de hemoderivados, unidade federada de origem e presença de CHC, não tiveram impacto na sobrevida do enxerto e do receptor.
- Não houve diferença de sobrevida tanto do paciente quanto do enxerto, quando comparado diferentes períodos do transplante.

REFERÊNCIAS

ADAM, R.; MCMASTER, P.; O'GRADY, J. G.; CASTAING, D.; KLEMPNAUER, J. L.; JAMIESON, N.; NEUHAUS, P.; LERUT, J.; SALIZZONI, M.; POLLARD, S.; MUHLBACHER, F.; ROGIERS, X.; GARCIA VALDECASAS, J. C.; BERENGUER, J.; JAECK, D.; MORENO GONZALEZ, E.; EUROPEAN LIVER TRANSPLANT, A. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. **Liver Transpl.**, v. 9, n. 12, p. 1231-43, Dec 2003.

ADAM, R.; REYNES, M.; JOHANN, M.; MORINO, M.; ASTARCIOGLU, I.; KAFETZIS, I.; CASTAING, D.; BISMUTH, H. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 23, p.1538-1540, 1991.

ADANI, G. L.; BACCARANI, U.; LORENZIN, D.; ROSSETTO, A.; NICOLINI, D.; VECCHI, A.; DE LUCA, S.; RISALITI, A.; DE ANNA, D.; BRESADOLA, F.; BRESADOLA, V. Elderly *versus* young liver transplant recipients: patient and graft survival. **Transplant Proc.**, v. 41, n. 4, p. 1293-4, May 2009.

ADUEN, J. F.; SUJAY, B.; DICKSON, R. C.; HECKMAN, M. G.; HEWITT, W. R.; STAPELFELDT, W. H.; STEERS, J. L.; HARNOIS, D. M.; KRAMER, D. J. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. **Mayo Clin. Proc.**, v. 84, n. 11, p. 973-8, Nov 2009.

AFONSO, R. C.; SAAD, W. A.; PARRA, O. M.; LEITAO, R.; FERRAZ-NETO, B. H. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 36, n. 4, p. 909-911, 2004.

AKAMATSU, N.; SUGAWARA, Y. Liver transplantation and hepatitis C. **Int. J. Hepatol.**, v. 2012, p. 686135, 2012.

ALOIA, T. A.; KNIGHT, R.; GABER, A. O.; GHOBRIAL, R. M.; GOSS, J. A. Analysis of liver transplant outcomes for United Network for Organ Sharing recipients 60 years old or older identifies multiple model for end-stage liver disease-independent prognostic factors. **Liver Transpl.**, v. 16, n. 8, p. 950-9, Aug 2010.

ANGELICO, M.; CILLO, U.; FAGIUOLI, S.; GASBARRINI, A.; GAVRILA, C.; MARIANELLI, T.; COSTA, A. N.; NARDI, A.; STRAZZABOSCO, M.; BURRA, P.; AGNES, S.; BACCARANI, U.; CALISE, F.; COLLEDAN, M.; CUOMO, O.; DE CARLIS, L.; DONATACCIO, M.; ETTORRE, G. M.; GERUNDA, G. E.; GRIDELLI, B.; LUPO, L.; MAZZAFERRO, V.; PINNA, A.; RISALITI, A.; SALIZZONI, M.; TISONE, G.; VALENTE, U.; ROSSI, G.; ROSSI, M.; ZAMBONI, F.; LIVER MATCH, I. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: study design and current practice of donor-recipient matching. **Dig. Liver Dis.**, v. 43, n. 2, p. 155-64, Feb 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ORGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes 2010 (RBT)**. São Paulo, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ORGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes 2011 (RBT)**. São Paulo, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ORGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes 2012 (RBT)**. São Paulo, 2012.

ASSOCIATIONS POUR LE DON D'ORGANES ET DE TISSUS HUMAINS (ADOT). **Don d'organes: tous les chiffres 2011**. Disponível em: <<http://www.france-adot.org/don-organes-tous-les-chiffres-2011.html>>. Acesso em: 01 out. 2012.

AVOLIO, A. W.; AGNES, S.; PELOSI, G.; SOLLAZZI, L.; MAGALINI, S. C.; GOZZO, M. L.; CASTAGNETO, M. Intraoperative trends of oxygen consumption and blood lactate as predictors of primary dysfunction after liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 23, n. 4, p. 2263-5, Aug. 1991.

BACCHELLA, T.; MACHADO, M. C. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. **Transplant Proc.**, v. 36, n. 4, p. 929-30, May 2004.

BALBE, L. **Milagre de São Cosme e Damião, 1495**. Disponível em: <<http://www.wdl.org/pt/item/3251/zoom/>>. Acessado em: 01 de out 2012.

BALLARIN, R.; SPAGGIARI, M.; DI BENEDETTO, F.; MONTALTI, R.; DE RUVO, N.; CAUTERO, N.; LOSI, L.; BAGNI, A.; D'ERRICO, A.; GERUNDA, G. E.; GERUNDA, G. E. No age limit for liver transplant donors. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 58, n. 9, p. 1816-1818, Sept. 2010.

BATISTA, T. P.; SABAT, B. D.; MELO, P. S.; MIRANDA, L. E.; FONSECA-NETO, O. C.; AMORIM, A. G.; LACERDA, C. M. Employment of MELD score for the prediction of survival after liver transplantation. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 39, n. 2, p. 105-111, Apr. 2012.

BERENGUER, M.; PRIETO, M.; SAN JUAN, F.; RAYON, J. M.; MARTINEZ, F.; CARRASCO, D.; MOYA, A.; ORBIS, F.; MIR, J.; BERENGUER, J. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. **Hepatology**, v. 36, n. 1, p. 202-10, Jul 2002.

BERNUAU, J.; RUEFF, B.; BENHAMOU, J. P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. **Semin. Liver Dis.**, v. 6, n. 2, p. 97-106, May 1986.

BEUTLER, E. Liquid preservation of red blood cells. In: SIMON, T.L.; DZIK, W.H.; SNYDER, E.L.; STOWELL, C.P.; STRAUSS, R.G. **Principles of transfusion medicine**. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins, 2002. p. 50-61.

BEUTLER, E.; MEUL, A.; WOOD, L. A. Depletion and regeneration of 2,3-diphosphoglyceric acid in stored red blood cells. **Transfusion**, v. 9, n. 3, p. 109-15, May/June 1969.

BILLINGHAM, R. E.; MEDAWAR, P. B. Desensitization to skin homografts by injections of donor skin extracts. **Ann. Surg.**, v. 137, n. 4, p. 444-449, 1953.

BISMUTH, H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. **World J. Surg.**, v. 6, n. 1, p. 3-9, Jan. 1982.

BISMUTH, H.; HOUSSIN, D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. **Surgery**, v. 95, n. 3, p. 367-370, Mar. 1984.

BOIN, I. F.; LEONARDI, M. I.; LUZO, A. C.; CARDOSO, A. R.; CARUY, C. A.; LEONARDI, L. S. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. **Transplant Proc.**, v. 40, n. 3, p. 789-791, Apr. 2008.

BOIN, I. F.; LEONARDI, M. I.; PINTO, A. O.; LEME, R. S.; UDO, E.; STUCCHI, R. S.; SOARES, E. C.; LEONARDI, L. S. Liver transplant recipients mortality on the waiting list: long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. **Transplant Proc.**, v. 36, n. 4, p. 920-922, May 2004.

BONNEY, G. K.; ALDERSLEY, M. A.; ASTHANA, S.; TOOGOOD, G. J.; POLLARD, S. G.; LODGE, J. P.; PRASAD, K. R. Donor risk index and MELD interactions in predicting long-term graft survival: a single-centre experience. **Transplantation**, v. 87, n. 12, p. 1858-63, June 2009.

BOREL, J. F.; FEURER, C.; GUBLER, H. U.; STAHELIN, H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. **Agents Actions**, v. 6, n. 4, p. 468-475, July 1976.

BOTHA, J. F.; THOMPSON, E.; GILROY, R.; GRANT, W. J.; MUKHERJEE, S.; LYDEN, E. R.; FOX, I. J.; SUDAN, D. L.; SHAW, B. W., JR.; LANGNAS, A. N. Mild donor liver steatosis has no impact on hepatitis C virus fibrosis progression following liver transplantation. **Liver Int.**, v. 27, n. 6, p. 758-763, Aug. 2007.

BOUDJEMA, K.; GRANDADAM, S.; COMPAGNON, P.; SALAME, E.; WOLF, P.; DUCERF, C.; LE TREUT, P.; SOUBRANE, O.; CHERQUI, D.; MOUCHEL, C.; RENAULT, A.; BELLISSANT, E. Efficacy and safety of Celsior preservation fluid in liver transplantation: one-year follow up of a prospective, multicenter, non-randomized study. **Clin. Transplant**, v. 26, n. 2, p. 199-207, Mar./Apr. 2012.

BRANDAO, A.; FUCHS, S. C.; GLEISNER, A. L.; MARRONI, C.; ZANOTELLI, M. L.; CANTISANI, G. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. **Clin. Transplant**, v. 23, n. 2, p. 220-7, Mar./Apr. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2600, 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>. Acesso em: 02 jul. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa nacional de hepatites virais. **Hepatites virais: o Brasil esta atento**. Brasília, 2002.

BRICENO, J.; CIRIA, R.; PLEGUEZUELO, M.; DE LA MATA, M.; MUNTANÉ, J.; NARANJO, A.; SÁNCHEZ-HIDALGO, J.; MARCHAL, T.; RUFÍAN, S.; LÓPEZ-CILLERO, P. Impact of donor graft steatosis on overall outcome and viral recurrence after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. **Liver Transpl.**, v. 15, p. 37-48, 2009.

BRICENO, J.; LOPEZ-CILLERO, P.; RUFIAN, S.; DIAZ-IGLESIAS, C.; SOLORZANO, G.; PADILLO, J.; DE LA MATA, M.; PERA, C. Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 29, n. 1/2, p. 477-480, 1997.

BRICENO, J.; PADILLO, J.; RUFIAN, S.; SOLORZANO, G.; PERA, C. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. **Transpl. Int.**, v. 18, n. 5, p. 577-583, May 2005.

BRICENO, J.; SOLORZANO, G.; PERA, C. A proposal for scoring marginal liver grafts. **Transplant Int.**, v. 13, p. S249-252, 2000.

BRUIX, J.; SHERMAN, M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. **Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 1020-1022, Mar. 2011.

BRUIX, J.; SHERMAN, M.; LLOVET, J. M.; BEAUGRAND, M.; LENCIONI, R.; BURROUGHS, A. K.; CHRISTENSEN, E.; PAGLIARO, L.; COLOMBO, M.; RODES, J.; HCC, E. P. O. E. O. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. **J. Hepatol.**, v. 35, n. 3, p. 421-430, Sept. 2001.

BURRA, P.; LORENO, M.; RUSSO, F. P.; GERMANI, G.; GALLIGIONI, A.; SENZOLO, M.; CILLO, U.; ZANUS, G.; FAGIUOLI, S.; RUGGE, M. Donor livers with steatosis are safe to use in hepatitis C virus-positive recipients. **Liver Transpl.**, v. 15, n. 6, p. 619-628, June 2009.

BURROUGHS, A. K.; SABIN, C. A.; ROLLES, K.; DELVART, V.; KARAM, V.; BUCKELS, J.; O'GRADY, J. G.; CASTAING, D.; KLEMPNAUER, J.; JAMIESON, N.; NEUHAUS, P.; LERUT, J.; DE VILLE DE GOYET, J.; POLLARD, S.; SALIZZONI, M.; ROGIERS, X.; MUHLBACHER, F.; GARCIA VALDECASAS, J. C.; BROELSCH, C.; JAECK, D.; BERENQUER, J.; GONZALEZ, E. M.; ADAM, R.; EUROPEAN LIVER TRANSPLANT, A. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. **Lancet**, v. 367, n. 9506, p. 225-232, Jan. 2006.

BUSUTTIL, R. W. International Liver Transplantation Society 2009 presidential address: The internationalization of liver transplantation. **Liver Transpl.**, v. 16, n. 5, p. 558-566, 2010.

BUSUTTIL, R. W.; FARMER, D. G.; YERSIZ, H.; HIATT, J. R.; MCDIARMID, S. V.; GOLDSTEIN, L. I.; SAAB, S.; HAN, S.; DURAZO, F.; WEAVER, M.; CAO, C.; CHEN, T.; LIPSHUTZ, G. S.; HOLT, C.; GORDON, S.; GORNBEIN, J.; AMERSI, F.; GHOBRIAL, R. M. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. **Ann. Surg.**, v. 241, n. 6, p. 905-916, 2005.

BUSUTTIL, R. W.; TANAKA, K. The utility of marginal donors in liver transplantation. **Liver Transpl.**, v. 9, n. 7, p. 651-663, 2003.

CABEZUELO, J. B.; RAMIREZ, P.; RIOS, A.; ACOSTA, F.; TORRES, D.; SANSANO, T.; PONS, J. A.; BRU, M.; MONTOYA, M.; BUENO, F. S.; ROBLES, R.; PARRILLA, P. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. **Kidney Int.**, v. 69, n. 6, p. 1073-80, Mar 2006.

CACCIARELLI, T. V.; KEEFFE, E. B.; MOORE, D. H.; BURNS, W.; BUSQUE, S.; CONCEPCION, W.; SO, S. K.; ESQUIVEL, C. O. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. **Arch. Surg.**, v. 134, n. 1, p. 25-29, Jan. 1999.

CALNE, R. Y.; ROLLES, K.; WHITE, D. J.; THIRU, S.; EVANS, D. B.; MCMASTER, P.; DUNN, D. C.; CRADDOCK, G. N.; HENDERSON, R. G.; AZIZ, S.; LEWIS, P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet**, v. 2, n. 8151, p. 1033-1036, Nov. 1979.

CALNE, R. Y.; WILLIAMS, R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. **Br. Med. J.**, v. 4, n. 5630, p. 535-540, Nov. 1968.

CANNON, J. A. Organs. **Transplant. Bull**, Baltimore, v. 3, p. 7, 1956.

CARBONE, M.; LENCI, I.; BAIOCCHI, L. Prevention of hepatitis C recurrence after liver transplantation: An update. **World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.**, v. 3, n. 4, p. 36-48, Aug. 2012.

CARRILHO, F. J.; KIKUCHI, L.; BRANCO, F.; GONCALVES, C. S.; MATTOS, A. A.; BRAZILIAN, H. C. C. S. G. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 65, n. 12, p. 1285-1290, 2010.

CESCON, M.; GRAZI, G. L.; ERCOLANI, G.; NARDO, B.; RAVAIOLI, M.; GARDINI, A.; CAVALLARI, A. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? **Liver Transpl.**, v. 9, n. 11, p. 1174-1180, Nov. 2003.

CHAIB, E.; MASSAD, E. Liver transplantation: waiting list dynamics in the state of Sao Paulo, Brazil. **Transplant Proc.**, v. 37, n. 10, p. 4329-4330, Dec. 2005.

CHEN, H.; PENG, C. H.; SHEN, B. Y.; DENG, X. X.; SHEN, C.; XIE, J. J.; DONG, W.; LI, H. W. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. **Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.**, v. 6, n. 2, p. 141-146, Apr. 2007.

CHOLONGITAS, E.; MARELLI, L.; KERRY, A.; SENZOLO, M.; GOODIER, D. W.; NAIR, D.; THOMAS, M.; PATCH, D.; BURROUGHS, A. K. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. **Liver Transpl.**, v. 13, n. 4, p. 523-9, Apr. 2007.

CHUANG, F. R.; LIN, C. C.; WANG, P. H.; CHENG, Y. F.; HSU, K. T.; CHEN, Y. S.; LEE, C. H.; CHEN, C. L. Acute renal failure after cadaveric related liver transplantation. **Transplant Proc.**, v. 36, n. 8, p. 2328-2330, Oct 2004.

CHUI, A. K.; SHI, L. W.; RAO, A. R.; VERRAN, D. J.; PAINTER, D.; KOOREY, D.; MCCAUGHAN, G. W.; SHEIL, A. G. Donor fatty (steatotic) liver allografts in orthotopic liver transplantation: a revisit. **Transplant. Proc.**, v. 32, n. 7, p. 2101-2102, 2000.

CLAVIEN, P. A.; HARVEY, P. R.; STRASBERG, S. M. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. **Transplantation**, v. 53, n. 5, p.957-978, 1992.

COELHO, G. R.; VASCONCELOS, K. F.; VASCONCELOS, J. B.; BARROS, M. A.; COSTA, P. E.; BORGES, G. C.; JUNIOR, J. T.; BRASIL, I. R.; FILHO, D. H.; VIANA, C. F.; ROCHA, T. D.; MESQUITA, D. F.; GARCIA, J. H. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: one center's experience in the Northeast of Brazil. **Transplant Proc.**, v. 41, n. 5, p. 1740-1742, Jun. 2009.

COÊLHO, G.R. **Fatores relacionados à disfunção e não função primária do enxerto no transplante de fígado**. 2007. 92f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

COUINAUD, C. Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: technics. **J. Chir. (Paris)**, v. 70, n. 12, p. 933-966, Dec. 1954.

COX, D. R.; OAKES, D. **Analysis of survival data**. London: Chapman & Hall, 1984.
D'ALESSANDRO, A. M.; KALAYOGLU, M.; SOLLINGER, H. W.; HOFFMANN, R. M.; REED, A.; KNECHTLE, S. J.; PIRSCH, J. D.; HAFEZ, G. R.; LORENTZEN, D.; BELZER, F. O. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. **Transplantation**, v. 51, n.1, p.157-163, 1991.

DE BOER, M. T.; CHRISTENSEN, M. C.; ASMUSSEN, M.; VAN DER HILST, C. S.; HENDRIKS, H. G.; SLOOFF, M. J.; PORTE, R. J. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. **Anesth. Analg.**, v. 106, n. 1, p. 32-44, Jan. 2008.

DE GRAAF, E. L.; KENCH, J.; DILWORTH, P.; SHACKEL, N. A.; STRASSER, S. I.; JOSEPH, D.; PLEASS, H.; CRAWFORD, M.; MCCAUGHAN, G. W.; VERRAN, D. J. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 27, n. 3, p. 540-546, Mar. 2012.

DE MORAIS, B. S.; SANCHES, M. D.; RIBEIRO, D. D.; LIMA, A. S.; DE ABREU FERRARI, T. C.; DUARTE, M. M.; CANCADO, G. H. Association between the use of blood components and the five-year mortality after liver transplant. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 61, n. 3, p. 286-292, May/June 2011.

DELLON, E. S.; GALANKO, J. A.; MEDAPALLI, R. K.; RUSSO, M. W. Impact of dialysis and older age on survival after liver transplantation. **Am. J. Transplant.**, v. 6, n. 9, p. 2183-2190, Sept. 2006.

DESAI, N. M.; MANGE, K. C.; CRAWFORD, M. D.; ABT, P. L.; FRANK, A. M.; MARKMANN, J. W.; VELIDEDEOGLU, E.; CHAPMAN, W. C.; MARKMANN, J. F. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. **Transplantation**, v. 77, n. 1, p. 99-106, Jan. 2004.

DONNELLY, K. L.; SMITH, C. I.; SCHWARZENBERG, S. J.; JESSURUN, J.; BOLDT, M. D.; PARKS, E. J. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **J. Clin. Invest.**, v. 115, n. 5, p. 1343-1351, May 2005.

DUFFY, J. P.; VARDANIAN, A.; BENJAMIN, E.; WATSON, M.; FARMER, D. G.; GHOBRIAL, R. M.; LIPSHUTZ, G.; YERSIZ, H.; LU, D. S.; LASSMAN, C.; TONG, M. J.; HIATT, J. R.; BUSUTTL, R. W. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. **Ann. Surg.**, v. 246, n. 3, p. 502-511, Sept. 2007.

DUNNE, J. B.; PIRATVISUTH, T.; WILLIAMS, R.; TREDGER, J. M. Treatment of experimental ischemia/reperfusion injury with S-adenosylmethionine: evidence that donor pretreatment complements other regimens. **Transplantation**, v. 63, n. 4, p. 500-506, 1997.

DURAND, F.; RENZ, J. F.; ALKOFER, B.; BURRA, P.; CLAVIEN, P. A.; PORTE, R. J.; FREEMAN, R. B.; BELGHITI, J. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. **Liver Transpl.**, v. 14, n. 12, p. 1694-707, Dec. 2008.

DUTKOWSKI, P.; OBERKOFER, C. E.; SLANKAMENAC, K.; PUHAN, M. A.; SCHADDE, E.; MULLHAUPT, B.; GEIER, A.; CLAVIEN, P. A. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. **Ann. Surg.**, v. 254, n. 5, p. 745-753, Nov. 2011.

DUTKOWSKI, P.; SCHLEGEL, A.; SLANKAMENAC, K.; OBERKOFER, C. E.; ADAM, R.; BURROUGHS, A. K.; SCHADDE, E.; MULLHAUPT, B.; CLAVIEN, P. A. The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems: Risk Assessment by the Balance of Risk (BAR) Score. **Ann. Surg.**, v. 256, n. 5, p. 861-869, Nov. 2012.

EL-BADRY, A. M.; GRAF, R.; CLAVIEN, P. A. Omega 3 - Omega 6: What is right for the liver? **J. Hepatol.**, v. 47, n. 5, p. 718-725, Nov. 2007.

EL-SERAG, H. B. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. **Gastroenterology**, v. 127, n. 5, Suppl. 1, p. S27-34, Nov. 2004.

EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION. **Annual Report 2011**. Disponível em: < http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf >. Acesso em: 01 Oct. 2012.

FABER, W.; SEEHOFER, D.; PUHL, G.; GUCKELBERGER, O.; BERTRAM, C.; NEUHAUS, P.; BAHRA, M. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. **Transplant Proc.**, v. 43, n. 10, p. 3789-3795, Dec. 2011.

FARIA, L. C.; LIMA, A. S.; CLEMENTE, W. T. Liver transplantation in patients with hepatitis C liver cirrhosis. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 21, n. 2, p. 449-454, 2011.

FENG, S.; GOODRICH, N. P.; BRAGG-GRESHAM, J. L.; DYKSTRA, D. M.; PUNCH, J. D.; DEBROY, M. A.; GREENSTEIN, S. M.; MERION, R. M. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. **Am. J. Transplant**, v. 6, n. 4, p. 783-790, Apr. 2006.

FIGUERAS, J.; BUSQUETS, J.; GRANDE, L.; JAURRIETA, E.; PEREZ-FERREIROA, J.; MIR, J.; MARGARIT, C.; LOPEZ, P.; VAZQUEZ, J.; CASANOVA, D.; BERNARDOS, A.; DE-VICENTE, E.; PARRILLA, P.; RAMON, J. M.; BOU, R. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. **Transplantation**, v. 61, n. 3, p. 410-413, Feb. 1996.

FISHBEIN, T. M.; FIEL, M. I.; EMRE, S.; CUBUKCU, O.; GUY, S. R.; SCHWARTZ, M. E.; MILLER, C. M.; SHEINER, P. A. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. **Transplantation**, v. 64, n. 2, p. 248-251, 1997.

FONDEVILA C.; GHOBRIAL, R.M. Donor Selection and Management. In: BUSUTTIL, R.W.; KLINTMALM, G.K. **Transplantation of the liver**. New York: Elsevier, 2005.

FORMAN, L. M.; LEWIS, J. D.; BERLIN, J. A.; FELDMAN, H. I.; LUCEY, M. R. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. **Gastroenterology**, v. 122, n. 4, p. 889-896, Apr. 2002.

FREEMAN, R. B.; HARPER, A.; EDWARDS, E. B. Excellent liver transplant survival rates under the MELD/PELD system. **Transplant Proc.**, v. 37, n. 2, p. 585-588, Mar. 2005.

FREEMAN, R. B.; WIESNER, R. H.; EDWARDS, E.; HARPER, A.; MERION, R.; WOLFE, R.; UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING ORGAN, P.; TRANSPLANTATION NETWORK, L.; TRANSPLANTATION, C. Results of the first year of the new liver allocation plan. **Liver Transpl.**, v. 10, n. 1, p. 7-15, Jan. 2004.

FRIEDMAN, L. S. Liver, biliary tract and pancreas. In: TIERNEY, L. M.; MCPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. **Current medical diagnoses and treatment**. San Francisco: Lange, 1999. p. 635.

FRUHAUF, N. R.; FISCHER-FROHLICH, C. L.; KUTSCHMANN, M.; SCHMIDTMANN, I.; KIRSTE, G. Joint impact of donor and recipient parameters on the outcome of liver transplantation in Germany. **Transplantation**, v. 92, n. 12, p. 1378-1384, Dec. 2011.

FUKUMORI, T.; OHKOHCHI, N.; TSUKAMOTO, S.; SATOMI, S. Why is fatty liver unsuitable for transplantation? Deterioration of mitochondrial ATP synthesis and sinusoidal structure during cold preservation of a liver with steatosis. **Transplant. Proc.**, v. 29, n. 1/2, p.412-415, 1997.

FURUKAWA, H.; TODO, S.; IMVENTARZA, O.; CASAVILLA, A.; WU, Y. M.; SCOTTI-FOGLIENI, C.; BROZNICK, B.; BRYANT, J.; DAY, R.; STARZL, T. E. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. **Transplantation**, v. 51, n. 5, p. 1000-1004, May 1991.

GARCIA, J. H.; VASCONCELOS, J. B.; BRASIL, I. R.; COSTA, P. E.; VIEIRA, R. P.; MORAES, M. O. Transplante de fígado: resultados iniciais. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 32, p. 100 -103, 2005.

GAYOTTO, L.C.C.; ALVES, V.A.F. Patologia das hepatites crônicas. In: GAYOTO, L.C.C.; ALVES, V.A.F. **Doenças do fígado e vias biliares**. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 553-564.

GERMANI, G.; THEOCHARIDOU, E.; ADAM, R.; KARAM, V.; WENDON, J.; O'GRADY, J.; BURRA, P.; SENZOLO, M.; MIRZA, D.; CASTAING, D.; KLEMPNAUER, J.; POLLARD, S.; PAUL, A.; BELGHITI, J.; TSOCHATZIS, E.; BURROUGHS, A. K. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. **J. Hepatol.**, v. 57, n. 2, p. 288-296, Aug. 2012.

GONWA, T. A.; MCBRIDE, M. A.; ANDERSON, K.; MAI, M. L.; WADEI, H.; AHSAN, N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? **Am. J. Transplant.**, v. 6, n. 11, p. 2651-2659, Nov. 2006.

GONZALEZ, F. X.; RIMOLA, A.; GRANDE, L.; ANTOLIN, M.; GARCIA-VALDECASAS, J. C.; FUSTER, J.; LACY, A. M.; CUGAT, E.; VISA, J.; RODES, J. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. **Hepatology**, v. 20, n. 3, p. 565-573, Sept. 1994.

GRAZI, G. L.; CESCONE, M.; RAVAIOLI, M.; CORTI, B.; PINNA, A. D. Successful liver transplantation from a 95-year-old donor to a patient with MELD score 36 and delayed graft arterialization. **Am. J. Transplant.**, v. 8, n. 3, p. 725-726, Mar. 2008.

HANNAMAN, M. J.; HEVESI, Z. G. Anesthesia care for liver transplantation. **Transplant. Rev. (Orlando)**, v. 25, n. 1, p. 36-43, Jan. 2011.

HARRING, T. R.; O'MAHONY, C. A.; GOSS, J. A. Extended donors in liver transplantation. **Clin. Liver Dis.**, v. 15, n. 4, p. 879-900, Nov. 2011.

HENDRIKS, H. G.; VAN DER MEER, J.; DE WOLF, J. T.; PEETERS, P. M.; PORTE, R. J.; DE JONG, K.; LIP, H.; POST, W. J.; SLOOFF, M. J. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. **Transpl. Int.**, v. 17, n. 11, p. 673-679, Jan. 2005.

HENSLER, T.; HEINEMANN, B.; SAUERLAND, S.; LEFERING, R.; BOUILLON, B.; ANDERMAHR, J.; NEUGEBAUER, E. A. Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. **Shock**, v. 20, n. 6, p. 497-502, Dec. 2003.

HONG, J. C.; BUSUTTIL, R. W. Cold ischemia time and liver graft survival. **Am. J. Transplant.**, v. 8, n. 3, p. 481-482, Mar. 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010**. Disponível em: <<http://www.censo2010.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 01 out. 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estimativa populacional 2011**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2011/estimativa.shtm>>. Acesso em: 01 out. 2012.

IOANNOU, G. N. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. **Liver Transpl.**, v. 12, n. 11, p. 1594-1606, Nov. 2006.

JAIN, A.; REYES, J.; KASHYAP, R.; DODSON, S. F.; DEMETRIS, A. J.; RUPPERT, K.; ABU-ELMAGD, K.; MARSH, W.; MADARIAGA, J.; MAZARIEGOS, G.; GELLER, D.; BONHAM, C. A.; GAYOWSKI, T.; CACCIARELLI, T.; FONTES, P.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. **Ann. Surg.**, v. 232, n. 4, p. 490-500, Oct. 2000.

KAIDO, T.; UEMOTO, S. Does living donation have advantages over deceased donation in liver transplantation? **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 25, n. 10, p. 1598-1603, Oct. 2010.

KAMATH, P. S.; WIESNER, R. H.; MALINCHOC, M.; KREMERS, W.; THERNEAU, T. M.; KOSBERG, C. L.; D'AMICO, G.; DICKSON, E. R.; KIM, W. R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 464-470, Feb. 2001.

KANWAL, F.; DULAI, G. S.; SPIEGEL, B. M.; YEE, H. F.; GRALNEK, I. M. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 21, n. 2, p. 169-177, Jan. 2005.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P., Non parametric estimation from incomplete observation. **J. Am. Stat. Assoc.**, v. 53, p. 457-481, 1958.

KARATZAS, T.; OLSON, L.; CIANCIO, G.; BURKE, G. W.; SPIRES, G.; CRAVERO, L.; TAUkus, R.; CRAVERO, J.; BUSS-HENRY, S.; WATERS, J. D.; LYKAKI-KARATZAS, E.; DEMIRBAS, A.; TSAROUCHA, A.; MILLER, J.; TZAKIS, A. G. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 29, n. 7, p. 2830-2831, 1997.

KIM, D. Y.; CAUDURO, S. P.; BOHORQUEZ, H. E.; ISHITANI, M. B.; NYBERG, S. L.; ROSEN, C. B. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? **Transpl. Int.**, v. 18, n. 1, p. 73-77, Jan. 2005.

KITCHENS, W. H.; ADAMS, A. B.; HUGHES, C. B.; SUBRAMANIAN, R. M. Diagnostic challenges in the evaluation of hepatic grafts from donors with HELLP syndrome: case report and review of the literature. **Transplant. Proc.**, v. 43, n. 10, p. 4010-4012, Dec. 2011.

KLEINBAUM, D.G. **Survival analysis: a self-learning text.** New York: Springer, 1995.

KLEINMAN, S.; CAULFIELD, T.; CHAN, P.; DAVENPORT, R.; MCFARLAND, J.; MCPHEDRAN, S.; MEADE, M.; MORRISON, D.; PINSANT, T.; ROBILLARD, P.; SLINGER, P. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. **Transfusion**, v. 44, n. 12, p. 1774-1789, Dec. 2004.

LACERDA, C. M., MELO, P. S. V.; LUCENA, O.; AMORIM, A.; ALMEIDA, H. M.; PEREIRA, L. B. Transplante de fígado em hospital universitário do Recife: resultados iniciais. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 29-33, jan./fev. 2003.

LAKE, J. R.; SHORR, J. S.; STEFFEN, B. J.; CHU, A. H.; GORDON, R. D.; WIESNER, R. H. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. **Am. J. Transplant.**, v. 5, n. 3, p. 549-557, Mar. 2005.

LAU, C.; MARTIN, P.; BUNNAPRADIST, S. Management of renal dysfunction in patients receiving a liver transplant. **Clin. Liver Dis.**, v. 15, n. 4, p. 807-820, Nov. 2011.

LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 17, n. 2, p. 107-115, Feb. 2011.

LEE, E.T.; WEI, L.J. AMATO, D.A. **Statistical methods for survival data analysis.** New York: Wiley, 1992

LEE, W. M.; STRAVITZ, R. T.; LARSON, A. M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. **Hepatology**, v. 55, n. 3, p. 965-967, Mar. 2012.

LIM, Y. S.; LARSON, T. S.; BENSON, J. T.; KAMATH, P. S.; KREMERS, W. K.; THERNEAU, T. M.; KIM, W. R. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. **J. Hepatol.**, v. 52, n. 4, p. 523-528, Apr. 2010.

LIMA, D.S. **Transplante hepático por hepatite D e análise comparativa com transplantados por hepatite B.** 2012. 81 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

LIMA, E. Q.; ZANETTA, D. M.; CASTRO, I.; MASSAROLLO, P. C.; MIES, S.; MACHADO, M. M.; YU, L. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. **Ren. Fail.**, v. 25, n. 4, p. 553-560, July 2003.

LOCK, J.; REINHOLD, T.; BLOCH, A.; MALINOWSKI, M.; SCHMIDT, S. C.; NEUHAUS, P.; STOCKMANN, M. The cost of graft failure and other severe complications after liver transplantation - experience from a German Transplant Center. **Ann. Transplant.**, v. 15, n. 3, p. 11-18, July/Sept. 2010.

LOINAZ, C.; GONZALEZ, E. M. Marginal donors in liver transplantation. **Hepato-gastroenterology**, v. 47, n. 31, p. 256-263, 2000.

LORTAT-JACOB, J.L.; ROBERT, H.G. Well defined technic for right hepatectomy. **Press Med.**, v. 60, p. 549-551, 1952.

MALINCHOC, M.; KAMATH, P. S.; GORDON, F. D.; PEINE, C. J.; RANK, J.; TERBORG, P. C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 864-871, Apr. 2000.

MANGUS, R. S.; FRIDELL, J. A.; VIANNA, R. M.; MILGROM, M. L.; CHESTOVICH, P.; VANDENBOOM, C.; TECTOR, A. J. Severe hypernatremia in deceased liver donors does not impact early transplant outcome. **Transplantation**, v. 90, n. 4, p. 438-443, Aug. 2010.

MARKMANN, J. F.; MARKMANN, J. W.; MARKMANN, D. A.; BACQUERIZO, A.; SINGER, J.; HOLT, C. D.; GORNBEIN, J.; YERSIZ, H.; MORRISSEY, M.; LERNER, S. M.; MCDIARMID, S. V.; BUSUTTLIL, R. W. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. **Transplantation**, v. 72, n. 6, p. 1113-1122, Sept. 2001.

MARSMAN, W. A.; WIESNER, R. H.; RODRIGUEZ, L.; BATTIS, K. P.; PORAYKO, M. K.; HAY, J. E.; GORES, G. J.; KROM, R. A. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. **Transplantation**, v. 62, n. 9, p. 1246-1251, Nov. 1996.

MASSICOTTE, L.; BEAULIEU, D.; ROY, J. D.; MARLEAU, D.; VANDENBROUCKE, F.; DAGENAIS, M.; LAPOINTE, R.; ROY, A. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. **Transplantation**, v. 87, n. 11, p. 1689-1694, June 2009.

MASSICOTTE, L.; LENIS, S.; THIBEAULT, L.; SASSINE, M. P.; SEAL, R. F.; ROY, A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. **Liver Transpl.**, v. 12, n. 1, p. 117-123, Jan. 2006.

MASSICOTTE, L.; SASSINE, M. P.; LENIS, S.; ROY, A. Transfusion predictors in liver transplant. **Anesth. Analg.**, v. 98, n. 5, p. 1245-1251, May 2004.

MAZZAFERRO, V.; BHOORI, S.; SPOSITO, C.; BONGINI, M.; LANGER, M.; MICELI, R.; MARIANI, L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. **Liver Transpl.**, v. 17, Suppl. 2, p. S44-57, Oct. 2011.

MAZZAFERRO, V.; REGALIA, E.; DOCI, R.; ANDREOLA, S.; PULVIRENTI, A.; BOZZETTI, F.; MONTALTO, F.; AMMATUNA, M.; MORABITO, A.; GENNARI, L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, n. 11, p. 693-699, Mar. 1996.

MAZZIERE B.R. História da medicina: o despertar do rei de Hamurabi. **Ser Médico**, p. 32-35, 2002.

MCCORMACK, L.; CLAVIEN, P. A. Understanding the meaning of fat in the liver. **Liver Transpl.**, v. 11, n. 2, p. 137-139, Feb. 2005.

MCCORMACK, L.; PETROWSKY, H.; JOCHUM, W.; MULLHAUPT, B.; WEBER, M.; CLAVIEN, P. A. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. **Ann. Surg.**, v. 246, n. 6, p. 940-948, Dec. 2007.

MCINDOE, A.H.; COUNSELLER, V.S. The bilaterality of the liver. **Arch. Surg.**, v. 15, p.589-612, 1927.

MCCLELLAN, S. A.; WALSH, T. S.; MCCLELLAN, D. B. II: Should we demand fresh red blood cells for perioperative and critically ill patients? **Br. J. Anaesth.**, v. 89, n. 4, p. 537-540, Oct. 2002.

MEDAWAR, P. B. A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits: A Report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. **J. Anat.**, v. 79, p.157-176, 1945.

MEDAWAR, P. B. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. **J. Anat.**, v. 78, p.176-199, 1944.

MENDEZ-SANCHEZ, N. The socioeconomic impact of hepatitis C infection and liver transplantation in Mexico. **Ann. Hepatol.**, v. 11, n. 4, p. 550-551, July/Aug. 2012.

MERION, R. M.; GOODRICH, N. P.; FENG, S. How can we define expanded criteria for liver donors? **J. Hepatol.**, v. 45, n. 4, p. 484-488, Oct. 2006.

MERION, R. M.; SCHAUBEL, D. E.; DYKSTRA, D. M.; FREEMAN, R. B.; PORT, F. K.; WOLFE, R. A. The survival benefit of liver transplantation. **Am. J. Transplant.**, v. 5, n. 2, p. 307-313, Feb. 2005.

MESSANA, I.; FERRONI, L.; MISITI, F.; GIRELLI, G.; PUPELLA, S.; CASTAGNOLA, M.; ZAPPACOSTA, B.; GIARDINA, B. Blood bank conditions and RBCs: the progressive loss of metabolic modulation. **Transfusion**, v. 40, n. 3, p. 353-360, Mar. 2000.

MIDDLETON, P. F.; DUFFIELD, M.; LYNCH, S. V.; PADBURY, R. T.; HOUSE, T.; STANTON, P.; VERRAN, D.; MADDERN, G. Living donor liver transplantation--adult donor outcomes: a systematic review. **Liver Transpl.**, v. 12, n. 1, p. 24-30, Jan. 2006.

MIES, S.; BAIA, C. E.; ALMEIDA, M. D.; DELLA GUARDIA, B.; FERRAZ, L. R.; LALLEE, M. P.; MASSAROLLO, P. C.; MIES, A. O.; PEREIRA, O. I.; QUINTELA, E.; ZAN, A. S.; RAI, S. Twenty years of liver transplantation in Brazil. **Transplant. Proc.**, v. 38, n. 6, p. 1909-1910, July/Aug. 2006.

MILLIMAN RESEARCH REPORT. **U.S. organ and tissue transplant cost estimates and discussion**. 2008. Disponível em: < <http://publications.milliman.com/research/health-rr/pdfs/2008-us-organ-tissue-RR4-1-08.pdf> >. Acesso em: 01 Oct. 2012.

MOR, E.; JENNINGS, L.; GONWA, T. A.; HOLMAN, M. J.; GIBBS, J.; SOLOMON, H.; GOLDSTEIN, R. M.; HUSBERG, B. S.; WATEMBERG, I. A.; KLINTMALM, G. B. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 176, n. 3, p. 219-227, Mar. 1993.

MOR, E.; KLINTMALM, G. B.; GONWA, T. A.; SOLOMON, H.; HOLMAN, M. J.; GIBBS, J. F.; WATEMBERG, I.; GOLDSTEIN, R. M.; HUSBERG, B. S. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. **Transplantation**, v. 53, n. 2, p. 383-386, 1992.

MOREAU, R.; LEBREC, D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. **Hepatology**, v. 37, n. 2, p. 233-243, Feb. 2003.

MUNOZ, S. J.; MORITZ, M. J.; BELL, R.; NORTHRUP, B.; MARTIN, P.; RADOMSKI, J. Factors associated with severe intracranial hypertension in candidates for emergency liver transplantation. **Transplantation**, v. 55, n. 5, p. 1071-1074, May 1993.

MUNOZ, S. J.; MORITZ, M. J.; MARTIN, P.; JARRELL, B. E.; MADDREY, W. C. Liver transplantation for fulminant hepatocellular failure. **Transplant. Proc.**, v. 25, n. 2, p. 1773-1775, Apr. 1993.

MURPHY, N.; AUZINGER, G.; BERNEL, W.; WENDON, J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. **Hepatology**, v. 39, n. 2, p. 464-470, Feb. 2004.

NAFIDI, O.; MARLEAU, D.; ROY, A.; BILODEAU, M. Identification of new donor variables associated with graft survival in a single-center liver transplant cohort. **Liver Transpl.**, v. 16, n. 12, p. 1393-1399, Dec. 2010.

NARAYANAN MENON, K. V.; NYBERG, S. L.; HARMSSEN, W. S.; DESOUZA, N. F.; ROSEN, C. B.; KROM, R. A.; WIESNER, R. H. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. **Am. J. Transplant.**, v. 4, n. 5, p. 819-825, May 2004.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus Development Conference Statement: liver transplantation – June 20-23, 1983. **Hepatology**, Baltimore, v.4, n.1, Suppl., p. 107S-110S, Jan./Feb. 1984.

NEMES, B.; ZADORI, G.; GOROG, D.; FEHERVARI, I.; KOBORI, L.; LANGER, R. M. Liver transplantation for acute liver failure: the Hungarian experience. **Transplant. Proc.**, v. 43, n. 4, p. 1278-1280, May 2011.

NETO, J. S.; PUGLIESE, R.; FONSECA, E. A.; VINCENZI, R.; PUGLIESE, V.; CANDIDO, H.; STEIN, A. B.; BENAVIDES, M.; KETZER, B.; TENG, H.; PORTA, G.; MIURA, I. K.; BAGGIO, V.; GUIMARAES, T.; PORTA, A.; RODRIGUES, C. A.; CARNEVALE, F. C.; CARONE, E.; KONDO, M.; CHAPCHAP, P. Four hundred thirty consecutive pediatric living donor liver transplants: variables associated with posttransplant patient and graft survival. **Liver Transpl.**, v. 18, n. 5, p. 577-584, May 2012.

NOTHEN, R. R. **A doação de órgãos no cenário da unidade de terapia intensiva**. São Paulo: Artmed/Panamericana, 2005.

NEUMANN, U. P.; BERG, T.; BAHRA, M.; SEEHOFER, D.; LANGREHR, J. M.; NEUHAUS, R.; RADKE, C.; NEUHAUS, P. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. **J. Hepatol.**, v. 41, n. 5, p. 830-836, Nov. 2004.

OBERKOFER, C. E.; DUTKOWSKI, P.; STOCKER, R.; SCHUEPBACH, R. A.; STOVER, J. F.; CLAVIEN, P. A.; BECHIR, M. Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but not mortality in liver transplant recipients. **Crit. Care**, v. 14, n. 3, p. R117, 2010.

O'GRADY, J. G.; ALEXANDER, G. J.; HAYLLAR, K. M.; WILLIAMS, R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. **Gastroenterology**, v. 97, n. 2, p. 439-445, Aug. 1989.

O'GRADY, J. Liver transplantation for acute liver failure. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 26, n. 1, p. 27-33, Feb. 2012.

OH, C. K.; SANFEY, H. A.; PELLETIER, S. J.; SAWYER, R. G.; MCCULLOUGH, C. S.; PRUETT, T. L. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. **Clin. Transplant.**, v. 14, n. 4, pt 2, p.386-390, 2000.

OJO, A. O.; HELD, P. J.; PORT, F. K.; WOLFE, R. A.; LEICHTMAN, A. B.; YOUNG, E. W.; ARNDORFER, J.; CHRISTENSEN, L.; MERION, R. M. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 10, p. 931-940, Sept. 2003.

OLTHOFF, K. M.; BROWN, R. S., JR.; DELMONICO, F. L.; FREEMAN, R. B.; MCDIARMID, S. V.; MERION, R. M.; MILLIS, J. M.; ROBERTS, J. P.; SHAKED, A.; WIESNER, R. H.; LUCEY, M. R. Summary report of a national conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. December 8, 2003, Washington, DC, USA. **Liver Transpl.**, v. 10, n. 10, Suppl. 2, p. A6-22, Oct. 2004.

ONACA, N.; DAVIS, G. L.; GOLDSTEIN, R. M.; JENNINGS, L. W.; KLINTMALM, G. B. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. **Liver Transpl.**, v. 13, n. 3, p. 391-399, Mar. 2007.

ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK (OPTN).

Disponível em: <[http:// www.optn.org](http://www.optn.org)>. Acesso em: 11 May 2012.

OZIER, Y.; TSOU, M. Y. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. **Curr. Opin. Organ. Transplant.**, v. 13, n. 3, p. 304-309, June 2008.

PESSAYRE, D.; FROMENTY, B. NASH: a mitochondrial disease. **J. Hepatol.**, v. 42, n. 6, p. 928-940, June 2005.

PICHLMAYR, R.; BROLSCH, C.; WONIGEIT, K.; NEUHAUS, P.; SIEGISMUND, S.; SCHMIDT, F. W.; BURDELSKI, M. Experiences with liver transplantation in Hannover. **Hepatology**, v. 4, n. 1, Suppl., p. 56S-60S, Jan./Feb. 1984.

PIRATVISUTH, T.; TREDGER, J. M.; HAYLLAR, K. A.; WILLIAMS, R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. **Liver Transpl. Surg.**, v. 1, n. 5, p. 296-301, 1995.

PLATZ, K. P.; MUELLER, A. R.; SCHAFER, C.; JAHNS, S.; GUCKELBERGER, O.; NEUHAUS, P. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 29, n. 8, p. 3458-3459, 1997.

PLOEG, R. J.; D'ALESSANDRO, A. M.; HOFFMANN, R. M.; ECKHOFF, D.; ISAACS, R.; KNECHTLE, S. J.; PIRSCH, J. D.; STEGALL, M. D.; KALAYOGLU, M.; BELZER, F. O. Impact of donor factors and preservation on function and survival after liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 25, n. 6, p.3031-3033, 1993.

POKORNY, H.; LANGER, F.; HERKNER, H.; SCHERNBERGER, R.; PLOCHL, W.; SOLIMAN, T.; STEININGER, R.; MUEHLBACHER, F. Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. **Clin. Transplant.**, v. 19, n. 4, p. 532-536, Aug. 2005.

PORTELA, M. P.; NERI, E. D.; FONTELES, M. M.; GARCIA, J. H.; FERNANDES, M. E. The cost of liver transplantation at a university hospital of Brazil. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n. 3, p. 322-326, May/June 2010.

PRASAD, K. R.; YOUNG, R. S.; BURRA, P.; ZHENG, S. S.; MAZZAFERRO, V.; MOON, D. B.; FREEMAN, R. B. Summary of candidate selection and expanded criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a review and consensus statement. **Liver Transpl.**, v. 17, Suppl. 2, p. S81-89, Oct. 2011.

PUGH, R. N.; MURRAY-LYON, I. M.; DAWSON, J. L.; PIETRONI, M. C.; WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br. J. Surg.**, v. 60, n. 8, p. 646-649, Aug. 1973.

RAIA, S.; NERY, J. R.; MIES, S. Liver transplantation from live donors. **Lancet**, v. 2, n. 8661, p. 497, Aug. 1989.

RAMOS, E.; DALMAU, A.; SABATE, A.; LAMA, C.; LLADO, L.; FIGUERAS, J.; JAURRIETA, E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. **Liver Transpl.**, v. 9, n. 12, p. 1320-1327, Dec. 2003.

RAVAIOLI, M.; GRAZI, G. L.; DAZZI, A.; BERTUZZO, V.; ERCOLANI, G.; CESCONE, M.; CUCCHETTI, A.; MASETTI, M.; RAMACCIATO, G.; PINNA, A. D. Survival benefit after liver transplantation: a single European center experience. **Transplantation**, v. 88, n. 6, p. 826-834, Sept. 2009.

RAVEN, R.W. Partial hepatectomy. **Br. J. Surg.**, v. 36, p.397-401, 1948.

RENZ, J. F.; KIN, C.; KINKHABWALA, M.; JAN, D.; VARADARAJAN, R.; GOLDSTEIN, M.; BROWN, R., JR.; EMOND, J. C. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. **Ann. Surg.**, v. 242, n. 4, p. 556-565, Oct. 2005.

ROMAGNOLI, J.; URBANI, L.; CATALANO, G.; COSTA, A.; MARCIANO, E.; FILIPPONI, F.; MOSCA, F. Liver transplantation using a 93-year-old donor. **Transplant. Proc.**, v. 33, n. 7/8, p. 3797, Nov./Dec. 2001.

ROSSI, M.; DE SIMONE, P.; PERITORE, D.; IAPPELLI, M.; PRETAGOSTINI, R.; LONARDO, M. T.; CANCRINI, C.; NOVELLI, G.; NUDO, F.; DE BLASIS, V.; DONADIO, R.; BERLOCO, P.; CORTESINI, R. Liver transplantation: expanding the donor pool. **Transplant. Proc.**, v. 33, n.1/2, p.1307-1309, 2001.

SAAB, S.; WANG, V.; IBRAHIM, A. B.; DURAZO, F.; HAN, S.; FARMER, D. G.; YERSIZ, H.; MORRISSEY, M.; GOLDSTEIN, L. I.; GHOBRIAL, R. M.; BUSUTTLIL, R. W. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. **Liver Transpl.**, v. 9, n. 5, p. 473-476, May 2003.

SALIZZONI, M.; FRANCHELLO, A.; ZAMBONI, F.; RICCHIUTI, A.; COCCHIS, D.; FOP, F.; BRUNATI, A.; CERUTTI, E. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. **Transpl. Int.**, v. 16, n. 7, p. 486-493, July 2003.

SALVALAGGIO, P.; AFONSO, R.C.; PEREIRA, L.A.; FERRAZ-NETO, B.H. The meld system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. **Einstein**, v.10, n.3, p. 278-285, 2012.

SAMUEL, D.; FORNS, X.; BERENQUER, M.; TRAUTWEIN, C.; BURROUGHS, A.; RIZZETTO, M.; TREPO, C. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). **J. Hepatol.**, v. 45, n. 1, p. 127-143, July 2006.

SANCHEZ, E. Q.; GONWA, T. A.; LEVY, M. F.; GOLDSTEIN, R. M.; MAI, M. L.; HAYS, S. R.; MELTON, L. B.; SARACINO, G.; KLINTMALM, G. B. Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. **Transplantation**, v. 78, n. 7, p. 1048-1054, Oct. 2004.

SÃO PAULO. Secretaria de Saúde do Estado. Sistema Estadual de Transplantes. Disponível em: < <http://ctxses.saude.sp.gov.br/> >. Acesso em: 11 out.2012.

SAWAYA JR, D. E.; ZIBARI, G. B.; MINARDI, A.; BILTON, B.; BURNEY, D.; GRANGER, D. N.; MCDONALD, J. C.; BROWN, M. P-selectin contributes to the initial recruitment of rolling and adherent leukocytes in hepatic venules after ischemia/reperfusion. **Shock**, v.12, n.3, p.227-232, 1999.

SCHEMMER, P.; NICKKHOLGH, A.; HINZ, U.; GERLING, T.; MEHRABI, A.; SAUER, P.; ENCKE, J.; FRIESS, H.; WEITZ, J.; BUCHLER, M. W.; SCHMIDT, J. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. **Transplant. Proc.**, v. 39, n. 2, p. 529-534, 2007.

SELZNER, M.; CLAVIEN, P. A. Fatty liver in liver transplantation and surgery. **Semin. Liver Dis.**, v. 21, n. 1, p. 105-113, 2001.

SELZNER, M.; RUDIGER, H. A.; SINDRAM, D.; MADDEN, J.; CLAVIEN, P. A. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. **Hepatology**, v. 32, n. 6, p. 1280-1288, Dec. 2000.

SERVICIO SALUS DE CASTILHA-LA MANCHA (SESCAM). Disponível em: < <http://sescam.jccm.es/web1/profHome.do> >. Acesso em: 01 out. 2012.

SHARMA, P.; WELCH, K.; HUSSAIN, H.; PELLETIER, S. J.; FONTANA, R. J.; MARRERO, J.; MERION, R. M. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. **Dig. Dis. Sci.**, v. 57, n. 3, p. 806-812, Mar. 2012.

SHOWSTACK, J.; KATZ, P. P.; LAKE, J. R.; BROWN, R. S., JR.; DUDLEY, R. A.; BELLE, S.; WIESNER, R. H.; ZETTERMAN, R. K.; EVERHART, J. Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. NIDDK Liver Transplantation Database Group. **JAMA**, v. 281, n. 15, p. 1381-1386, Apr. 1999.

SILVA, M. A. Putting objectivity into assessment of steatosis. **Transplantation**, v. 88, n. 5, p. 620-621, Sept. 2009.

SIMMONS, J.G. **Doctors and discoveries:** lives that created today's medicine. Boston: Houghton Mifflin Harcourt, 2002.

SIRIVATANAUKSORN, Y.; TAWEERUTCHANA, V.; LIMSRICHAMRERN, S.; KOSITAMONGKOL, P.; MAHAWITHITWONG, P.; ASAVAKARN, S.; TOVIKKAI, C. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. **Transplant. Proc.**, v. 44, n. 2, p. 505-508, Mar. 2012.

SPITZER, A. L.; LAO, O. B.; DICK, A. A.; BAKTHAVATSALAM, R.; HALLDORSON, J. B.; YEH, M. M.; UPTON, M. P.; REYES, J. D.; PERKINS, J. D. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. **Liver Transpl.**, v. 16, n. 7, p. 874-884, July 2010.

STARZL, T. E.; DEMETRIS, A. J.; VAN THIEL, D. Liver transplantation (2). **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 321, n. 16, p. 1092-1099, Oct. 1989.

STARZL, T. E.; GROTH, C. G.; BRETTSCHEIDER, L.; PENN, I.; FULGINITI, V. A.; MOON, J. B.; BLANCHARD, H.; MARTIN, A. J., JR.; PORTER, K. A. Orthotopic homotransplantation of the human liver. **Ann. Surg.**, v. 168, n. 3, p. 392-415, Sept. 1968.

STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; VONKAULLA, K. N.; HERMANN, G.; BRITAIN, R. S.; WADDELL, W. R. Homotransplantation of the Liver in Humans. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.117, p.659-676, 1963.

STARZL, T.E. **The puzzle people:** memoirs of a transplant surgeon. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1992.

STRAUSS, E.; RIBEIRO, M.F.G.S. Cirrose hepática: aspectos gerais. In: GAYOTO, L.C.C.; ALVES, V.A.F. **Doenças do fígado e vias biliares.** São Paulo: Atheneu, 2001. p. 591-601.

SKLO, M.; NIETO, F.J. **Epidemiology:** beyond the basics. New York: Jones and Bardett Publishers Inc., 2004.

TAKEDA, Y.; ARII, S.; KAIDO, T.; NIWANO, M.; MORIGA, T.; MORI, A.; HANAKI, K.; GORRIN-RIVAS, M. J.; ISHII, T.; SATO, M.; IMAMURA, M. Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor. **Transplantation**, v. 67, n. 6, p. 820-828, 1999.

TECTOR, A. J.; MANGUS, R. S.; CHESTOVICH, P.; VIANNA, R.; FRIDELL, J. A.; MILGROM, M. L.; SANDERS, C.; KWO, P. Y. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. **Ann. Surg.**, v. 244, n. 3, p. 439-450, Sept. 2006.

TEKIN, K.; IMBER, C. J.; ATLI, M.; GUNSON, B. K.; BRAMHALL, S. R.; MAYER, D.; BUCKELS, J. A.; MCMASTER, P.; MIRZA, D. F. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. **Transplantation**, v. 77, n. 3, p. 411-416, Feb. 2004.

THULUVATH, P. J.; KROK, K. L.; SEGEV, D. L.; YOO, H. Y. Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. **Liver Transpl.**, v. 13, n. 5, p. 719-724, May 2007.

THURMAN, R. G.; GAO, W.; CONNOR, H. D.; ADACHI, Y.; STACHLEWITZ, R. F.; ZHONG, Z.; KNECHT, K. T.; BRADFORD, B. U.; MASON, R. P.; LEMASTERS, J. J. Role of Kupffer cells in failure of fatty livers following liver transplantation and alcoholic liver injury. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.10, p. 24-30, 1995.

TODO, S.; DEMETRIS, A. J.; MAKOWKA, L.; TEPERMAN, L.; PODESTA, L.; SHAVER, T.; TZAKIS, A.; STARZL, T. E. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. **Transplantation**, v. 47, n. 5, p. 903-905, 1989.

TOTSUKA, E.; DODSON, F.; URAKAMI, A.; MORAS, N.; ISHII, T.; LEE, M. C.; GUTIERREZ, J.; GERARDO, M.; MOLMENTI, E.; FUNG, J. J. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. **Liver Transpl. Surg.**, v. 5, n. 5, p. 421-428, 1999.

TOTSUKA, E.; FUNG, J. J.; LEE, M. C.; ISHII, T.; UMEHARA, M.; MAKINO, Y.; CHANG, T. H.; TOYOKI, Y.; NARUMI, S.; HAKAMADA, K.; SASAKI, M. Influence of cold ischemia time and graft transport distance on postoperative outcome in human liver transplantation. **Surg. Today**, v. 32, n. 9, p. 792-799, 2002.

TROTTER, J. F.; OSGOOD, M. J. MELD scores of liver transplant recipients according to size of waiting list: impact of organ allocation and patient outcomes. **JAMA**, v. 291, n. 15, p. 1871-1874, Apr. 2004.

UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING (UNOS). **Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)**. Disponível em: <
<http://www.optn.org/latestData/rptData.asp> >. Acesso em: 10 out. 2007.

UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING (UNOS). **Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)**. Disponível em: <
<http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/step2.asp?> >. Acesso em: 10 nov. 2012.

UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING (UNOS). **Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)**. Disponível em: <
<http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/step2.asp?> >. Acesso em: 10 nov. 2011.

URENA, M. A.; RUIZ-DELGADO, F. C.; GONZALEZ, E. M.; SEGUROLA, C. L.; ROMERO, C. J.; GARCIA, I. G.; GONZALEZ-PINTO, I.; GOMEZ SANZ, R. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. **Transplant. Proc.**, v. 30, n. 7, p. 3288-3291, 1998.

VERRAN, D.; KUSYK, T.; PAINTER, D.; FISHER, J.; KOOREY, D.; STRASSER, S.; STEWART, G.; MCCAUGHAN, G. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. **Liver Transpl.**, v. 9, n. 5, p. 500-505, May 2003.

VERZARO, R.; MINERVINI, M.; GRIDELLI, B. Toward "no age limit" for liver transplant donors. **Transplantation**, v. 85, n. 12, p. 1869-1870, June 2008.

VIANA, C. F.; ROCHA, T. D.; CAVALCANTE, F. P.; VALENCA JR, J. T.; COELHO, G. R.; GARCIA, J. H. Liver transplantation for acute liver failure: a 5 years experience. **Arq. Gastroenterol.**, v. 45, n. 3, p. 192-194, July/Sept. 2008.

VORAGINE, J. Legenda áurea. **Biblioteca Digital Mundial**. Disponível em: <<http://www.wdl.org/pt/>>. Acesso em: 01 out. 2012.

WALL, W. J.; MIMÉAULT, R.; GRANT, D. R.; BLOCH, M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. **Transplantation**, v. 49, n. 2, p. 377-381, 1990.

WATT, K. D.; LYDEN, E. R.; GULIZIA, J. M.; MCCASHLAND, T. M. Recurrent hepatitis C posttransplant: early preservation injury may predict poor outcome. **Liver Transpl.**, v. 12, n. 1, p. 134-139, Jan. 2006.

WELCH, C. S. A note on transplantation of the whole livers in dogs. **Transplant. Bull.**, Baltimore, v. 2, p. 54-55, 1955.

WIEDERKEHR, J. C.; IGREJA, M. R.; NOGARA, M. S.; GONCALVES, N. L.; WIEDERKEHR, B. A.; NASCIMENTO, V. B.; COELHO, I. M.; LOCATELLI, F. P. Analysis of survival after primary liver transplantation: multivariate analysis of 155 cases in a single center. **Transplant. Proc.**, v. 42, n. 2, p. 511-512, Mar. 2010.

WIESNER, R.; LAKE, J. R.; FREEMAN, R. B.; GISH, R. G. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. **Liver Transpl.**, v. 12, n. 12, Suppl. 3, p. S85-87, Dec. 2006.

WILKINSON, A.; PHAM, P. T. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. **Liver Transpl.**, v. 11, Suppl. 2, p. S47-51, Nov. 2005.

XIA, V. W.; DU, B.; BRAUNFELD, M.; NEELAKANTA, G.; HU, K. Q.; NOURMAND, H.; LEVIN, P.; ENRIQUEZ, R.; HIATT, J. R.; GHOBRIAL, R. M.; FARMER, D. G.; BUSUTTIL, R. W.; STEADMAN, R. H. Preoperative characteristics and intraoperative transfusion and vasopressor requirements in patients with low vs. high MELD scores. **Liver Transpl.**, v. 12, n. 4, p. 614-620, Apr. 2006.

YAMAMOTO, S.; SATO, Y.; ICHIDA, T.; KUROSAKI, I.; NAKATSUKA, H.; HATAKEYAMA, K. Acute renal failure during the early postoperative period in adult living-related donor liver transplantation. **Hepatogastroenterology**, v. 51, n. 60, p. 1815-1819, Nov./Dec. 2004.

YANG, J. D.; ROBERTS, L. R. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 24, n. 4, p. 899-919, Dec. 2010.

YAO, F. Y.; FERRELL, L.; BASS, N. M.; BACCHETTI, P.; ASCHER, N. L.; ROBERTS, J. P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. **Liver Transpl.**, v. 8, n. 9, p. 765-774, Sept. 2002.

YOST, C. S.; MATTHAY, M. A.; GROPPER, M. A. Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation : a series of cases with analysis of the edema fluid. **Chest**, v. 119, n. 1, p. 219-223, Jan. 2001.

ZAMBONI, F.; FRANCHELLO, A.; DAVID, E.; ROCCA, G.; RICCHIUTI, A.; LAVEZZO, B.; RIZZETTO, M.; SALIZZONI, M. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. **Clin. Transplant.**, v. 15, n. 1, p. 53-57, Feb. 2001.

ZAND, M. S.; ORLOFF, M. S.; ABT, P.; PATEL, S.; TSOULFAS, G.; KASHYAP, R.; JAIN, A.; SAFADJOU, S.; BOZORGZADEH, A. High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis. **Clin. Transplant.**, v. 25, n. 2, p. 213-221, Mar./Apr. 2011.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA

DOADOR:			
# Número:			
# Ano:			
# Idade (anos):			
# Sexo(F/M):			
# Grupo Sanguineo (ABO):			
# Causa do Obito (TCE/AVC/OUTRAS):			
# AST(UI/L):			
# ALT(UI/L):			
# Sódio Sérico(mg/dL):			
# Tempo de Isquemia Fria (min):			
# Tempo de Isquemia Quente (min):			
# Grau de Esteatose do Enxerto (%)(30,30-60,60):			
RECEPTOR:			
# Número:			
# Ano:			
# Idade (anos):			
# Sexo(F/M):			
# Grupo Sanguineo (ABO):			
# Prontuario:			
# Data do Transplante (DD/MM/AA):			
# Etiologia:			
# Presença de CHC (sim ou não):			
# MELD Calculado e Corrigido:		# CHILD (A/B/C):	
#CH:	#PFC:	#PLT:	#Crio:
# Uso de Cellsaver (sim ou não):			
# Hemodiálise nos primeiros 30 dias:			
# Data da perda do Enxerto ou Censura (DD/MM/AA):			
# Data da perda do Paciente ou Censura (DD/MM/AA):			

ANEXO A – Parecer do comitê de ética

4311/2012/CEP

HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód. CEP - 034.05.12



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

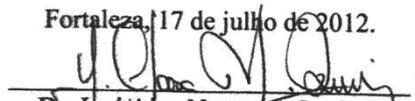
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366.8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 034.05.12
Pesquisador(a) Responsável: Gustavo Rego Coelho
Departamento / Serviço: Transplante de Fígado do HUWC
Título do Projeto: Análise dos fatores de impacto na sobrevivência de pacientes submetidos a transplantes de fígado no HUWC.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 16/07/12 o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 17/07/2013).

Fortaleza, 17 de julho de 2012.



Dr. José Ajax Nogueira Queiroz
Coordenador Adjunto do CEP - HUWC